

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Max Schwab

DAS BLUTVOLUMEN IN DEN VERSCHIEDENEN STADIEN
DER ESSENTIELLEN HYPERTONIE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus-Dieter Neuber
aus Glatz/Schlesien

1960

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus
Westend.

Direktor: Prof. Dr. med. Max SCHWAB

DAS BLUTVOLUMEN IN DEN VERSCHIEDENEN STADIEN DER
ESSENTIELLEN HYPERTONIE

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Klaus-Dieter Neuber

aus Glatz/Schlesien

Dekan: Prof. Dr. med. Hans Wolfgang SPIER

Referent: Prof. Dr. med. Max SCHWAB

Korreferent: Prof. Dr. med. Karl OEFF



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 7. Juni 1968

I	Einleitung	Seite
	Bisherige Blutvolumen - Untersuchungen	3
II	Methodisches	
1)	Darstellung der verschiedenen Meßmethoden	9
2)	Verwendete Isotope und Geräte	11
3)	Grundforderungen an ideale Isotope	12
4)	Ableitung der Formeln zur Volumenmessung	23
5)	Darstellung des Versuchsverlaufes	25
6)	Fehlerquellen der Methode	27
III	Patientengut	
1)	Auswahl der Kollektive	31
2)	Einteilung der Kollektive	32
IV	Ergebnisse	
1)	Erythrocyten- und Plasmavolumen - Vergleich	34
2)	Blutvolumen - Vergleich	42
3)	Hämatokrit und Faktoren - Vergleich	44
V	Diskussion	
1)	Altersverteilung der Kollektive	47
2)	Größe und Gewicht der Patienten	48
3)	Methodischer Vergleich und Normwerte	54
4)	Untersuchungsergebnisse im Vergleich zur Literatur	57
5)	Deutung und Einordnung der gefundenen Ergebnisse	58
6)	Deutung des Quotienten aus Körper- und Venenhämatokrit	60
VI	Zusammenfassung	61
VII	Literaturangaben	62
VIII	Tabellenanhang	69

E i n l e i t u n g

Das Blutvolumen wurde, so lange es hierfür eine brauchbare Methode gibt, schon von mehreren Autoren bei Patienten mit kompensierter essentieller Hypertonie untersucht und gegenüber der Norm verkleinert gefunden (WOLLHEIM (1), SCHNEIDER (2,3), RUSZNYAK (4), FINKIELMAN et al. (5), ROCHLIN et al. (6), WASLER et al. (7), TIBBLIN et al. (8)). Ob diese Blutvolumenverminderung jedoch auf eine alleinige Plasmavolumenabnahme oder aber auf eine etwa gleichgroße Abnahme von Plasmavolumen und Erythrocytenvolumen zurückzuführen ist, wurde von den einzelnen Autoren unterschiedlich angegeben.

Bei den 1928 von RUSZNYÁK (4) durchgeführten Untersuchungen mit Trypanrot wurde das verminderte Blutvolumen mit einer vorwiegend das Plasmavolumen betreffenden Abnahme bei gleichzeitig erhöhtem venösem Hämatokrit gefunden.

Auch FINKIELMAN et al. (5) machte für die Blutvolumenabnahme und Hämatokriterhöhung eine Plasmavolumenverminderung verantwortlich.

ROCHLIN et al. (6) stellten zwar keine Veränderung in der Hämoglobinkonzentration bei Hypertonikern und Normotonikern fest, doch glaubten auch sie, die gefundene Blutvolumenverminderung mit einer Abnahme im Plasmavolumen erklären zu können.

Dem gegenüber fanden WOLLHEIM (1) und Mitarbeiter (2,3) bei Messungen des aktiven Erythrocyten- und Plasmavolumens, d.h. jenes Volumens, das bei kurzen Durchmischungszeiten der verwandten Testsubstanzen bestimmt wird, eine nahezu gleichgroße Verminderung und keine gerichteten Veränderungen im venösen Hämatokrit.

Eine endgültige Beurteilung dieser unterschiedlichen Ergebnisse fällt schwer, da bei der Auswahl der untersuchten Patienten häufig zu wenig eingegangen wird auf:

- 1) eine genaue Definition der Hochdruckstadien,
- 2) die Berücksichtigung von Geschlechtsunterschieden, und
- 3) unterschiedliche Körpermaße in den einzelnen Untersuchungsgruppen.

Tabelle 1

Blutvolumenvergleiche zwischen Normotonikern und Patienten
mit fixiertem essentiellen Hochdruck.

Autoren	Metho- de	Zahl d. Fälle	Hoch- druck Stad.	Gew.	BV/kp	PV/kp	EV/kp	BV/m ²	Hkt %
=====									
WOLLHEIM 1931 (1)	Trypan rot	100 45	N H ₂	73,2 79,0	76,4 66,8	- 34,0	- 32,8	- -	- 49,3
WOLLHEIM 1950 (2)	T ₁₈₂₄	160 ♂+♀ 192 ♂+♀	N H ₂	- -	83 76	42 -	41 -	- -	- -
SCHNEIDER 1953 (2)	T ₁₈₂₄	48 13	N H ₂	66 73	72 70	38 36	34 34	- -	47 44
SCHNEIDER 1957 (3)	T ₁₈₂₄	92 ♂+♀ 129 ♂+♀	N H ₂	- -	76 61	41 34	35 27	- -	46 44,2
RUSZNYAK 1928 (4)	Trypan rot	11 ♂+♀ 8 ♂+♀	N H ₂	61,4 68,0	82,6 66,8	44,5 33,7	38,1 33,1	- -	45,1 49,4
FINKIELMAN et. al. 1965 (5)	T ₁₈₂₄	20 ♂+♀ 17 ♂+♀ 10 ♂+♀ 10 ♂+♀	N H ₁ H ₂ H ₃	65,5 69,7 75,7 78,1	81,4 83,0 71,3 90,3	- - - -	- - - -	- - - -	41,6 43,6 44,4
FINKIELMAN et al. aufge- schlüss.(5)	T ₁₈₂₄	12 ♂ 11 ♂ 7 ♂ 9 ♂	N H ₁ H ₂ H ₃	69,7 72,1 77,1 79,1	88,4 84,3 70,9 93,3	- - - -	- - - -	- - - -	- - - -
FINKIELMAN et al. aufge- schlüss.(5)	T ₁₈₂₄	8 ♀ 6 ♀ 3 ♀ 1 ♀	N H ₁ H ₂ H ₃	58,2 64,8 72,5	71,5 81,3 70,9	- - - -	- - - -	- - - -	- - - -
ROCHLIN et al. 1960 (6)	Cr 51	26 ♂ 21 ♂ 19 ♀ 16 ♀	N H ₂ N ₂ H ₂	70,8 72,6 57,6 62,6	76,0 67,5 70,0 61,0	- - - -	- - - -	2910 2650 2520 2300	- - - -
WALSER 1956 (7)	Cr 51	25 ♂ 9 ♂+♀	N H ₂	77,9 77,5	63,1 58,4	- -	- -	2520 2370	- -
TIBBLIN 1966 (8)	J 131	11 ♂ 14 ♂	N H ₁	73,9 84,1	- -	47,3 39,6	- -	- -	43,3 45,8
SCHNEIDER u. BECKER 1962/1963	J 131	36 15	N H ₂	69,0 71,0	76,0 76,0	43 38	33 29	- -	44 42

Die in der Tabelle 1 angeführten Blutvolumenuntersuchungen wurden fast ausnahmslos im Stadium des "fixierten" essentiellen Hochdruckes vorgenommen, nur in der Arbeit von FINKIELMAN (5) und TIBBLIN (8) wurden genau beschriebene Schweregrade berücksichtigt. Im allgemeinen beschränkte man sich darauf, Patienten mit einem über längere Zeit erhöhten Blutdruck zu untersuchen, ohne im einzelnen auf sekundäre cardiale oder renale Störungen einzugehen, obwohl diese durchaus in der Lage sind, das Blutvolumen entscheidend zu verändern. Da diese sekundären Beeinflussungen des Blutvolumens im Anfangstadium der Hypertonie weitgehend ausgeschlossen werden können, liegt es nahe, mögliche Blutvolumenveränderungen gerade in diesem Stadium der Hypertonie zu suchen (FINKIELMAN et al. und TIBBLIN).

Da das in den angeführten Untersuchungen gemessene Blutvolumen von allen Autoren auf das Körpergewicht oder die Körperoberfläche bezogen wird, erscheint die fehlende Trennung der Patienten in Geschlechter durchaus vertretbar. Berücksichtigt man aber, daß selbst bei normalgewichtigen Patienten Frauen prozentual gesehen wesentlich mehr Fettgewebe haben als Männer, dieses nach HUFF und FELLER (9) aber nur $\frac{2}{3}$ des Blutvolumens von fettfreier Körpermasse haben soll, so erscheint eine Trennung zwischen Männern und Frauen unumgänglich. Diese Forderung wird ausdrücklich nur von ROCHLIN et al. (6) erfüllt, während die anderen Autoren entweder gemischte Kollektive oder gar keine Angaben über deren Zusammensetzung machen.

Für ein möglichst einheitliches Gewicht in den zu vergleichenden Kollektiven kann dasselbe Argument herangezogen werden wie bei der Trennung in Geschlechter. Bringt eine Untersuchungsgruppe nämlich von vorn herein ein auf reines Fettgewebe zurückzuführendes erhöhtes Körpergewicht mit, so liegen die auf das Gewicht bezogenen Blutvolumenwerte auch ohne tatsächliche Volumenveränderungen niedriger als bei normalgewichtigen Personen.

Diesen Gesichtspunkt berücksichtigen, wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, nur wenige Autoren, so daß die angegebenen Volumendifferenzen zwischen Normo- und Hypertonikern sicher nicht immer die wirklichen Volumenverhältnisse treffen.

Die in der Tabelle 1 wiedergegebenen Ergebnisse bleiben in ihrer Aussagekraft weiterhin eingeschränkt, da das Blutvolumen bisher von allen Autoren nur indirekt aus dem Erythrocytenvolumen oder

Plasmavolumen mit Hilfe des Hämatokrits, und nicht aus beiden Größen gleichzeitig bestimmt wurde. Hierbei muß aber berücksichtigt werden, daß:

- 1) der nach WINTROBE gemessene Hämatokrit wegen des sogenannten "trapped plasma" regelmäßig zu hoch angegeben wird,
- 2) der Hämatokrit nicht in allen Gefäßen des Körpers gleichgroß ist, sondern in der Endstrombahn erheblich niedriger liegt als in den großen Gefäßen.

Um das "trapped Plasma" als Fehlerquelle auszuschließen, markierten GREGERSEN und SCHIRO (10), BARNES et al. (10) und CHAPLIN und MOLLISON (11) Blutplasma und bestimmten dessen Konzentration nach Zentrifugation im Erythrocytensatz. Dabei stellte sich heraus, daß selbst bei mehrstündigem Zentrifugieren immer noch 2-3% Plasma zwischen den geschichteten Erythrocyten eingeschlossen ist. Auf Grund dieser Tatsache wurde von CHAPLIN und MOLLISON (12) ein Korrekturfaktor ermittelt, der in der Abb. 1 für verschieden hohe Hämatokritwerte angegeben ist. Damit wäre es also möglich, den nach WINTROBE gemessenen Hämatokrit zu korrigieren, wie es auch von den meisten Autoren gemacht wird.

Größere Schwierigkeiten treten jedoch bei der Umrechnung des venös gemessenen Hämatokrits auf den wahren Körperhämatokrit auf. CHAPLIN et al. (12) konnten zwar zeigen, daß das Verhältnis zwischen venösem Hämatokrit und wahren Körperhämatokrit über weite Bereiche konstant ist, sich also ein korrigierender Proportionalitätsfaktor ermitteln läßt, doch besteht, wie die Tabelle 2 zeigt, unter den verschiedenen Autoren durchaus keine einhellige Meinung über die Größe oder die Schwankungsbreite dieses Faktors. Zum Teil lassen sich diese Abweichungen rein methodisch erklären. Man darf jedoch nicht übersehen, daß es die individuelle Ausbildung der Endstrombahn eines jeden Menschen grundsätzlich verbietet, bei genauen Blutvolumenmessungen allgemeingültige Korrekturen vorzunehmen. Außerdem ist es denkbar, daß der von den meisten Autoren mit 0,91 angegebene Korrekturfaktor bei manchen Krankheiten erheblich von diesem Mittelwert abweicht.

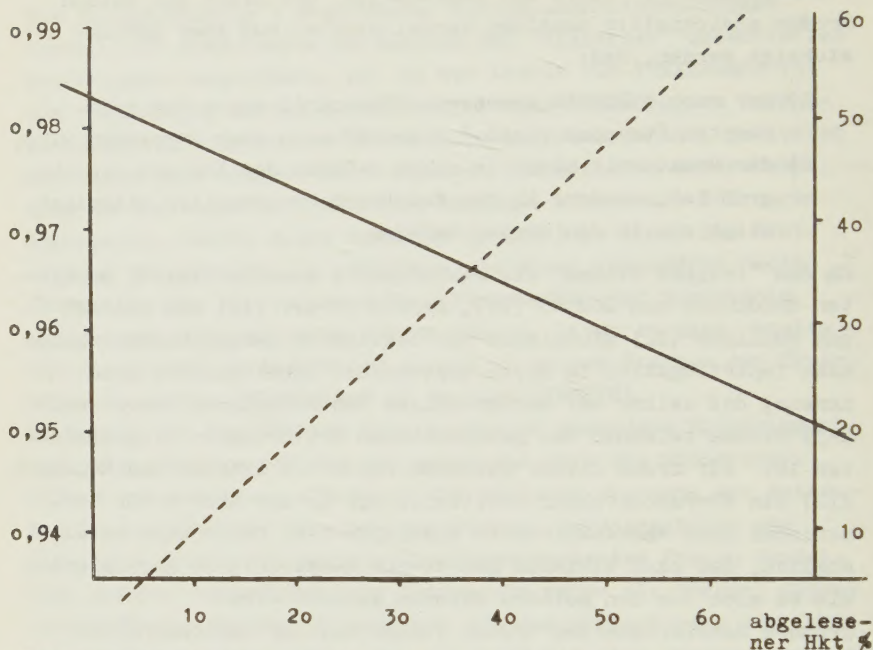


Diagramm zur Bestimmung des Korrekturfaktors für "trapped plasma" bzw. des schon korrigierten venösen Hämatokrits in Abhängigkeit zum abgelesenen, zentrifugierten WINTROBE - Hämatokrit.

Tabelle 2

A u t o r e n	F a k t o r e n
=====	=====
WASSERMANN und MAYERSON	0,840 ± 0,09
Mc. MURREY und Mitarbeiter	0,850 ± 0,03
DAVIS und TOPLEY	0,980
GIBSON und Mitarbeiter	0,906 ± 0,08
REEVE und VEALL	0,918 ± 0,01
CHAPLIN und Mitarbeiter	0,910
GRAY und FRANK	0,910
HICKS und Mitarbeiter	0,922
MOEWS und Mitarbeiter	0,913
BERSON und YALLOW	0,924 ± 0,04
SAMET und Mitarbeiter	0,950 ± 0,03
üblicher Mittelwert	0,910

Quotient aus venösem Hämatokrit und Körperhämatokrit bei Normalpersonen.

Deswegen ist es für unsere Fragestellung unmöglich, das Blutvolumen indirekt durch Messung des Erythrocytenvolumens oder Plasmavolumens mit Hilfe eines korrigierten Hämatokrits zu bestimmen. Als Methode der Wahl ist nur die separate Messung des Erythrocyten- und Plasmavolumens, und damit die Bestimmung des Blutvolumens als Summe beider Volumina diskutabel.

Methodisches

Darstellung der verschiedenen Meßmethoden

Das Grundprinzip jeder Volumenmessung beruht darauf, daß sich eine vorgegebene Menge eines Indikators, - an Bestandteile des Blutes gebunden -, ausschließlich im Gefäßsystem verteilt. Aus der daraus resultierenden Verdünnung kann dann auf den Verteilungsraum geschlossen werden.

Die ersten diesbezüglichen Blutvolumenbestimmungen wurden 1882 von GREHAUT und QUINQUAND (13) vorgenommen, wobei das Hämoglobin einer bestimmten Erythrocytenmenge mit Kohlenmonoxyd abgesättigt wurde. Aus der Verdünnung der markierten Erythrocyten konnte dann das Erythrocytenvolumen, bzw. mit Hilfe des Hämatokrits auch das Blutvolumen gemessen werden.

Da sich die zur Messung nötige Absättigung des Hämoglobins mit CO als zu toxisch erwies, versuchten 1915 KEITH, ROWNTREE und GERAGHTY (13), das Blutvolumen über das Plasmaplasma-volumen zu bestimmen. Dazu gaben sie einen Farbstoff ins Blut, der schnell an das Plasmaalbumin gebunden wurde. Aus dessen Verdünnung schlossen sie auf das Blutvolumen.

Das von ihnen verwendete Brilliantviolett hatte jedoch eine so große Exvasionsrate aus den Gefäßen, daß nach geeigneteren Farbstoffen gesucht wurde. So benutzten 1925 SEYDERHELM und LAMPE (13) das Trypanrot, 1928 GIESBACH (13), 1929 HEILMEYER (13) und 1932 SEYDERHELM (13) das Konkoroit.

Einen gewissen Abschluß in dieser Entwicklung stellte das 1937 von GIBSON und Mitarbeitern (13) verwendete EVANS-Blue = T 1824 dar. Da aber auch hier noch eine ins Gewicht fallende Exvasion aus den Gefäßen zu beobachten ist, zudem eine Adsorption an das Kapillarendothel, eine Absorption in Leber und Milz und gewisse Meßschwierigkeiten bei vorliegender Lipämie, gingen 1938 HAHN und Mitarbeiter (11) dazu über, das Blutvolumen wieder über das Erythrocytenvolumen zu messen. Sie benutzten dazu an Erythrocyten gebundenes radioaktives Fe 59. Dadurch konnten zwar alle für das T 1824 genannten Fehlerquellen ausgeschlossen werden, doch ergaben sich hier Markierungsschwierigkeiten. Das Fe 59 mußte zur Markierung zunächst einem "Donator" injiziert werden, wo es im Laufe von einigen Wochen

in die Erythrocyten eingebaut wird. Erst dann konnte das so markierte Blut dem Empfänger in einer Bluttransfusion verabreicht werden. Wegen der dabei möglichen Komplikationen und der Strahlenbelastung des "Donators" empfahlen 1942 HEVESY und ZEHRAN (11) das P 32. Damit ließen sich zwar die Nachteile des Fe 59 beseitigen, da die Markierung in vitro abläuft, doch ist hier die Bindung des P 32 an die Phospholipide der Erythrocyten relativ instabil. Schon nach kurzer Zeit wird ein großer Teil des Isotopes ausgewaschen, und damit die Möglichkeit der Exvasion aus den Gefäßen gegeben.

In den folgenden Jahren versuchte man noch die Markierung mit K 42 und Thorium B, kam jedoch wegen der ungünstigen Halbwertszeit und der schweren Verfügbarkeit dieser Isotope zu keinem allgemein befriedigenden Ergebnis.

Erst als 1950 das Cr 51 von GRAY und STERLING (14) in die Bestimmung des Erythrocytenvolumens eingeführt wurde, konnten alle bisher genannten Nachteile beseitigt werden. Deswegen setzte sich diese Methode bis heute mehr und mehr durch. Um das Blutvolumen nicht nur aus dem Erythrocytenvolumen zu bestimmen, versuchten 1955 HANLEY und 1956 COOK, EARKINS und VEAL (11), das Plasmavolumen nicht mit T 1824, sondern mit radioaktivem Jod zu markieren. Obwohl sich auch hier die Exvasion aus den Gefäßen nicht gänzlich unterbinden läßt, hat sich wegen der einfachen Handhabung das J 131 und J 132 durchzusetzen vermocht.

Will man das Erythrocytenvolumen und Plasmavolumen gleichzeitig messen, so ist bei der Bestimmung des Plasmavolumens das von SELTZER (15), MYERS (16), WOOD (17) und DOERING (18) vorgeschlagene J 125 vorzuziehen. Während sich nämlich bei Verwendung von J 131 bzw. J 132 zusammen mit Cr 51 die von diesen Isotopen ausgesandten Energiespektren so überschneiden, daß eine selektive Registrierung unmöglich wird, liegt die Strahlung des J 125 in einem ganz anderen Energiebereich als die des Cr 51.

Verwendete Isotope und Geräte

Wie aus der Darstellung der einzelnen Volumenmessungen hervorgeht, kommt für die Bestimmung von Erythrocytenvolumen und Plasmavolumen nur die Verwendung von Cr 51 und J 125 infrage. Hier ist einfache Meßtechnik gekoppelt mit nahezu allen Forderungen, die an ideale Isotope gestellt werden.

Für unsere Meßreihen wurden das Cr 51 und J 125 vom Radiochemical-Center in Amersham/England bezogen. Die Bindung des J 125 an Humanalbumin wurde mit freundlicher Unterstützung der nuklearmedizinischen Abteilung des Westendkrankenhauses Berlin unter Leitung von Herrn Prof. K. OEFF vorgenommen. Die Messung der abgegebenen Strahlung erfolgte mit einem Dual-Szintillationszähler der Picker X-Ray-Corporation/USA.

Grundforderungen an ideale Isotope

Die erwähnten Forderungen an ideale Isotope sind:

- 1) Einfache Markierung;
- 2) Hohe Stabilität der Verbindung und daraus resultierende geringe Exvasionsrate aus den Gefäßen;
- 3) Geringe Toxizität und Strahlenbelastung;
- 4) Mittlere Halbwertszeit;
- 5) Einfache Messung der abgegebenen Strahlung.

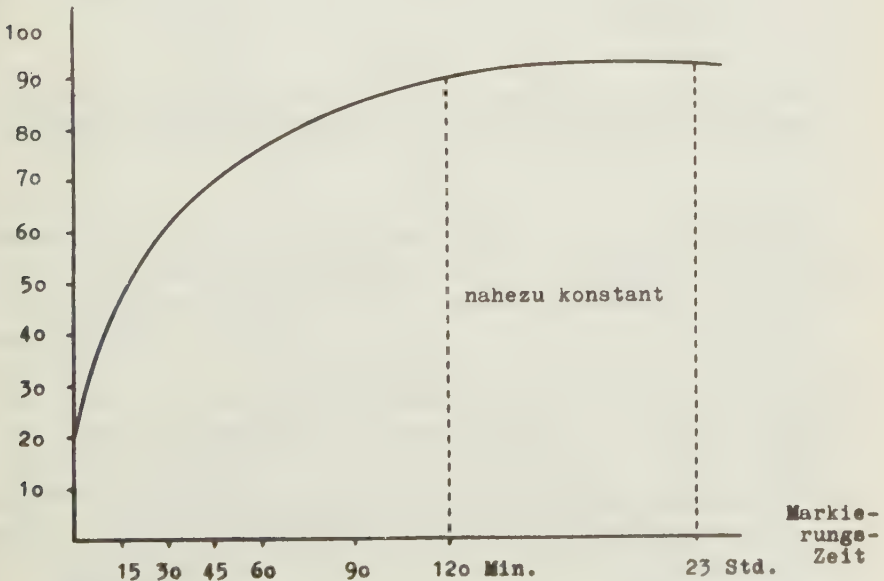
1) Einfache Markierung.

Bei der Markierung des Blutes brauchen wir nur auf das Cr 51 einzugehen. Das J 125 steht uns, wie gesagt, schon als fertige RIHSA-Lösung (Radio-Jodinated-Human-Serum-Albumin) zur Verfügung, und kann in dieser Form direkt injiziert werden.

Gibt man zu einer bestimmten Erythrocytenmenge eine Lösung von $\text{Na}_2\text{Cr}^{51}\text{O}_4$, so ist bei Zimmertemperatur und guter Durchmischung nach 30 Min. mehr als 60%, und nach 2 Stunden sogar über 90% des angebotenen Cr 51 in den Erythrocyten fixiert (GRAY und STERLING (14) Abb.2).

Gebundenes
Cr 51 in %

Abb. 2



Bindungskurve des Cr 51 an Erythrocyten in Abhängigkeit zur Markierungszeit.

Dabei ist es aber nicht gleichgültig, ob das Isotop zu einer Erythrocytensuspension in physiologischer Kochsalzlösung, oder zu einer Erythrocytensuspension in Plasma gegeben wird. Bei der Kochsalzaufschwemmung ist die Markierung besser, weil Bestandteile des Plasmas das $\text{Na}_2 \text{Cr}51 \text{O}_4$ reduzieren und das so veränderte Isotop selber binden. Dadurch steht dann nicht mehr die volle Menge des verabreichten Cr 51 zur Bindung an die Erythrocyten zur Verfügung. Diese Tatsache ist bei kurzen Einwirkungszeiten von wenigen Minuten sicher zu vernachlässigen. Längere Markierungszeiten, wie sie von uns eingehalten werden, verlangen jedoch, wie die Tabelle 3 von OWEN und COOPER (25) erkennen läßt, eine vorherige Plasmaabtrennung.

Tabelle 3

Einwirkungszeit von Plasma auf $\text{Na}_2 \text{Cr}51 \text{O}_4$	An Erythrocyten gebundenes Cr 51 bei 26°C u. 15 Min. Markierung
1 Min.	80,0 %
60 Min.	57,4 %
120 Min.	54,3 %
180 Min.	51,3 %
240 Min.	50,5 %

An Erythrocyten gebundenes Cr 51 bei unterschiedlicher Einwirkungszeit von Plasma auf das zur Markierung verwendete $\text{Na}_2 \text{Cr}51 \text{O}_4$.

Die einfache und schnelle Fixierung des Cr 51 an die Erythrocyten erklärt sich aus der hohen Diffusionsrate des im $\text{Na}_2 \text{Cr}51 \text{O}_4$ verwendeten Isotopes durch die Erythrocytenmembran. Während es in der vorliegenden 6-valenten Form gut in die Erythrocyten eindringen kann, ist deren Membran für das 3-wertige Chrom, wie es z.B. im $\text{Cr}51 \text{Cl}_3$ auftritt, nahezu undurchlässig. Diese Verhältnisse werden in der von COOPER und OWEN (25) wiedergegebenen Abb. 3 recht eindrucksvoll gezeigt. Der Grad der Markierung wird hier in Abhängigkeit zum 6- und 3-wertigen Cr 51 angegeben. Die Reduktion des 6-valenten Cr 51 wurde mit verschiedenen Mengen Vitamin C vorgenommen, und die Markierung nach 15 Min. abgebrochen.

Gebundenes Cr 51 nach
15 Min. Markierung

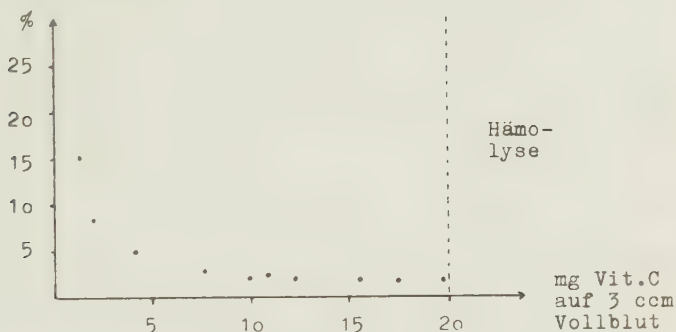


Abb. 3
(25)

An Erythrocyten gebundenes Cr 51 bei Zugabe von steigenden Vitamin C -Mengen zum zur Markierung vorgesehenen Blut.

2) Stabilität der Verbindung.

Beruhet die schnelle Fixation des Cr 51 in den Erythrocyten hauptsächlich auf der guten Diffusion, so ist die Stabilität der Verbindung durch die hohe Affinität des Cr 51 zum Globulin des Hämoglobinkomplexes bedingt. Wie aus der Abb. 2 von GRAY und STERLING (14) hervorgeht, soll das einmal gebundene Isotop im Zeitraum von 24 Stunden nur zu ca. 1% aus den Erythrocyten ausgewaschen werden.

Da die Diffusion des Cr 51 durch die Erythrocytenmembran zeitlich nicht gleichzusetzen ist mit der Bindung an das Hämoglobin, ist eine Rückdiffusion ins Plasma bei entsprechendem Konzentrationsgefälle durchaus möglich. Um die damit verbundene Exvasion ins Interstitium zu vermeiden, empfehlen SMALL und VERLOOP (19), am Ende der Markierung eine Reduktion des zwar schon diffundierten, aber noch nicht gebundenen Cr 51 durch Vitamin C vorzunehmen.

Wie die Abb. 3 zeigt, ist es nicht belanglos, welche Mengen an Vitamin C zugegeben werden. Je mehr man sich nämlich dem Wert von 20 mg Vitamin C pro 3 ccm Blut nähert, um so größer wird die Gefahr der Erythrocytenschädigung. Im Extremfall führt sie sogar bis zur Hämolyse, wenn auch nicht gleich in vitro, dann aber sicher in vivo. Deswegen ist es unerlässlich, sich im linearen Teil der Kurve möglichst weit von diesem Grenzwert zu entfernen, zumal die Reduktionsverhältnisse dadurch nicht wesentlich beeinflußt werden. Wir haben deswegen die Reduktion des in den Erythrocyten befindlichen 6-wertigen Cr 51 mit ca. 80-100 mg Vitamin C bei insgesamt 25-30 ccm Blut vorgenommen.

Auf Grund der geringen Auswaschrates und der blockierten Rückdiffusion des Cr 51 aus den Erythrocyten wäre zu erwarten, daß bei Blutentnahmen innerhalb von 24 Stunden annähernd konstante Aktivitäten gemessen werden. Normalerweise wird aber immer ein Teil der markierten Erythrocyten durch mechanische Beanspruchung soweit vorgeschädigt, daß er von Leber und Milz abgefangen wird, und dadurch einen Aktivitätsabfall verursacht (BECKER (20)). Da die älteren Erythrocyten hiervon besonders betroffen sind, wäre es anzustreben, diese weitgehend von der Injektion auszuschließen. In gewissem Grade erreichen wir das, indem nur die oberen Schichten eines Erythrocytenzentrifugates verwendet werden, während sich in den bodennahen Schichten die spezifisch schwereren, älteren Erythrocyten befinden. Damit ist allerdings nicht gesagt, daß tatsächlich alle vorgeschädigten Erythrocyten ausgeschlossen werden können.

Abgesehen von dieser Erythrocytenschädigung ist die von GRAY und STERLING (21) beschriebene Konstanz in der Cr 51 - Aktivität nur dann gewährleistet, wenn die injizierte Erythrocytensuspension nicht mehr als 0,5 % ungebundenes Chrom enthält, das ins Interstitium auswandern kann. Wird das Blut wie bei uns im Anschluß an die Markierung 3 - 4 Mal gewaschen, so wird diese Konzentration in den Spülflüssigkeiten fast immer zu erreichen sein.

Wie von COHEN (22) beschrieben, befindet sich jedoch unter bestimmten Bedingungen mehr als 0,5 % ungebundenes Chrom in der Injektionslösung, das auch bei mehrmaligen Waschungen nicht beseitigt werden kann. Bei erhöhten Temperaturen und älteren Chromatlösungen bildet sich nämlich aus dem 6-valenten

Cr 51 bis zu 20 % Chrom geringerer Wertigkeit. Dieses Chrom kann sowohl in löslicher, als auch in präzipitierter, an Reste von Plasma gebundener Form vorliegen. Während das lösliche Chrom im Laufe der Erythrocytenwaschungen ohne weiteres eliminiert werden kann, trifft das nicht für die präzipitierte Form zu, die sich immer wieder im Erythrocytensatz anreichert. Deswegen verwendeten wir zur Markierung nur solche $\text{Na}_2 \text{Cr}51 \text{O}_4$ - Lösungen, die bei Kühlschranktemperaturen nicht länger als 2 Monate bei uns gelagert waren.

Trotzdem wird sich aus diesen erwähnten Gründen ein Cr 51 - Abfall, beschränkt auf die ersten 1 - 2 Stunden nach Injektion, nicht immer ganz vermeiden lassen (NYLIN und HEDLUND (23), BECKER (20), JONES et al. (24)). Der Einfluß der einzelnen zum Aktivitätsabfall führenden Komponenten läßt sich während der Phase der Durchmischung sicher nicht exakt erfassen. Trotzdem darf man wohl annehmen, daß sich im Fall der Hämolyse und Exväsion von Cr 51 in einer späten Phase der Untersuchung kaum grundsätzlich andere Verhältnisse ergeben als in den ersten 10 - 20 Minuten. Deswegen halten wir eine graphische Extrapolation auf die Zeit $t = 0$ entsprechend der üblichen Praxis bei Plasmavolumenmessungen für vertretbar.

Die in der Literatur beschriebene Stabilität des mit Jod markierten Albumins betrifft fast ausnahmslos die Isotope J 131 und J 132. Da sich die Isotope des Jod nur physikalisch, nicht jedoch chemisch von einander unterscheiden, dürfen wir diese Angaben ohne weiteres für J 125 übernehmen.

Bei geeigneten Temperaturen zwischen 4 - 10 Grad zerfällt die verwendete RIHSA-Lösung in vitro zu 2 % innerhalb von 20 Tagen (DOERING (20)). Nach dieser Zeit befindet sich also freies Jod in der Lösung, das wenige Minuten nach Injektion aus den Gefäßen ausgetreten ist, und damit zu einer Fehlbestimmung des Plasmavolumens führt. Deswegen wird das von uns verwendete Jod-Albumin jeweils im Abstand von 14 Tagen auf ungebundenes J 125 untersucht und die Lösung nur dann zur Plasmavolumenmessung benutzt, wenn die Verbindung zu weniger als 1 % zerfallen ist. Innerhalb des Körpers zerfällt die Jod-Albumin-Verbindung schneller als in vitro. Ihre Halbwertszeit beträgt aber auch hier 10 - 15 Tage (STERLING, WALKER et al., BERSON et al., FREINKEL et al. (10)), so daß sich daraus keine Schwierigkeiten für die Untersuchung ergeben.

Unabhängig von dem Gehalt an freiem Jod zeigt sich ähnlich wie bei Verwendung von T 1824 ein kontinuierlicher Aktivitätsschwund, bedingt durch eine gewisse Gefäßdurchlässigkeit für Albumin.

Wie die Abb. 4,5 von BAKER und WYKOFF (33) jedoch erkennen lassen, ist das RIMSA dem T 1824 bei annähernd gleicher Exvasions-

Plasmakonzentration,
angegeb. in % Konzent.
5 Min. nach Injektion

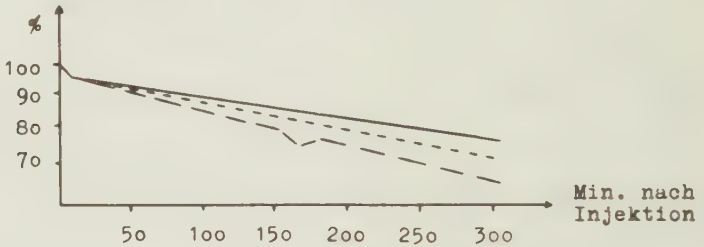


Abb. 4
(33)

Konzentr. im Duct. thoracicus,
angegeb. in % Plasmakonzentr.
20 Min. nach Injektion

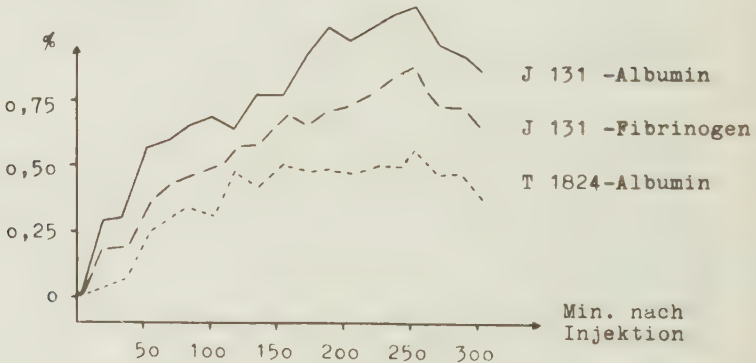


Abb. 5
(33)

Konzentrationsabfall von J 131-Albumin, J 131-Fibrinogen und T 1824-Albumin im Plasma, sowie Konzentrationsmessungen der gleichen Verbindungen im Ductus thoracicus in Abhängigkeit zur Zeit nach Injektion.

rate leicht überlegen, weil eine zusätzliche Absorption im retikulo-endothelialen System, zu erkennen am verminderten Rückfluß im Ductus thoracicus, wegfällt.

Zweifellos sollte der so bedingte Aktivitätsabfall durch eine graphische Extrapolation auf die Zeit $t = 0$ ausgeglichen werden. (CHAPLIN et al., GREGERSEN und RAWSON (10), VETTER und VEAL (11)). Aber auch damit kann der Aktivitätsabfall nicht mathematisch exakt erfaßt werden, so daß das Plasmavolumen, ebenso wie das Erythrocytenvolumen, immer nur annäherungsweise gemessen wird (HEGGLIN (10)).

Um Aktivitätsverluste, bedingt durch unvollständige Durchmischung, mit Sicherheit auszuschließen, haben wir uns entsprechend den Hinweisen von HEGGLIN (10) und BECKER (20) entschlossen, die Blutproben erst 20 Min. nach Injektion des markierten Materials zu entnehmen. In den meisten Fällen werden schon Durchmischungszeiten von 10 Min. für ausreichend gehalten (GRAY und STERLING (26), WILLIAMS und FINE (10), SWAN et al. (10)), doch hat sich in eigenen Meßversuchsreihen gezeigt, daß später entnommene Blutproben zu eindeutigeren Extrapolationen führen.

3) Toxizität und Strahlenbelastung.

Die zur Verfügung stehende Chromat-Lösung strahlt pro 1 μg Chrom 51 100 μC ab. Da wir zur Markierung von ca. 20 ccm Blut nicht mehr als 100 μC verwenden und die für 1 ccm Blut toxisch wirkende Menge Chrom nach HUGHES-JONES und MOLLISON (11) 20 - 30 μg beträgt, bewegen wir uns also weit ab vom kritischen Bereich.

Die Strahlendosimetrie des Cr 51 ist noch ziemlich unbekannt. Das ist bedingt durch die erheblichen Schwankungen in der Verteilungskinetik und durch die Unkenntnis über das endgültige Schicksal des Isotopes. Im allgemeinen nimmt man an, daß die höchste Strahlenbelastung auf Leber und Milz entfällt, da hier die markierten Erythrocyten abgefangen werden. Es wird aber auch eine gleichmäßige Ganzkörperstrahlung angenommen. Da in unseren Messungen nicht mehr als 100 μC Chrom verwendet werden und die von VEAL und VETTER (11) angegebene kritische Organbelastung pro Woche bei 300 μC erreicht wird, liegt auch hier keine gesundheitsschädigende Wirkung vor. Abgesehen davon geht durch die verschiedenen Waschungs- und Verdünnungsvorgänge im Rahmen der Markierung auch noch die Hälfte der vollen Arbeitsdosis verloren.

Beim Jod erübrigt sich eigentlich die Frage der Toxizität, da es schon unter physiologischen Bedingungen im Körper eingebaut wird. Wird dem Körper zu viel Jod angeboten, scheidet er die überschüssige Menge durch die Nieren aus. Außerdem liegt das in den RHSA-Lösungen angebotene J 125 mengenmäßig weit unter dem der üblichen Schilddrüsenteste, wo abgesehen von gelegentlichen Allergien keine Hinweise auf spezielle Schädigungen bekannt geworden sind.

Als besonders strahlengefährdetes Organ kommt bei der Verwendung von J 125 vornehmlich die Schilddrüse in Betracht. Genau genommen trifft das jedoch nur für das Vorliegen von freiem Jod und für das nicht blockierte Organ zu. Schalten wir diese beiden Möglichkeiten aus, so ergibt sich eine mehr oder weniger gleichmäßige Ganzkörperbelastung (SELTZER et al. (15), VEAL und VETTER (11)). Bei Verwendung von ca. 300 μC J 131 - Albumin wird die kritische Wochengrenze gerade erreicht (SELTZER et al. (15)). Da die absorbierte Strahlenmenge von J 131 nahezu der von J 125 entspricht oder leicht darunter liegt (SELTZER et al. (15), MYERS (16)), ergibt sich bei Verwendung von nicht mehr als 10 μC J 125 - Albumin, wie es zur Messung des Plasmavolumens notwendig ist, keine nennenswerte Strahlenbelastung.

4) Halbwertszeiten.

Vergleicht man die Halbwertszeiten von Cr 51 und J 125 mit denen von K 42 und J 132, - beides Isotope, die ebenfalls zur Volumenmessung verwendet wurden, - so ergeben sich dabei ganz wesentliche Unterschiede. Während das K 42 oder J 132 schon innerhalb einer Stunde zu einem großen Teil zerfällt, liegen die Halbwertszeiten von Cr 51 und J 125 so hoch, daß für die Dauer der Messung kein ins Gewicht fallender Aktivitätsverlust zu verzeichnen ist. Bei der für Cr 51 infrage kommenden $T_{1/2}$ von 26,5 Tagen (WASER (27), GEIGY (28)), würde der Aktivitätsabfall pro Stunde 0,1%, und im Falle des J 125 mit einer $T_{1/2}$ von 60 Tagen (DOERING (18)), sogar nur 0,05 % betragen. Damit liegen beide Werte unter der Meßgenauigkeit des von uns verwendeten Registrierungsinstrumentes und haben keinen Einfluß auf unsere Volumenmessungen.

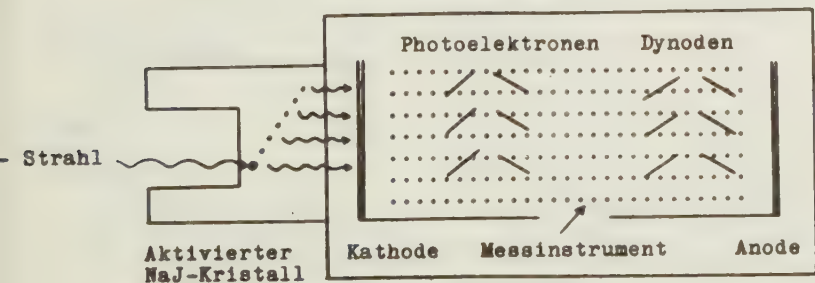
5) Strahlenregistrierung.

Da sowohl das Cr 51 als auch das J 125 ausschließlich Gamma-Strahlen aussenden, bietet sich für deren Messung weniger der GEIGER-MÜLLER-Zähler an, als vielmehr der Szintillationszähler nach RUTHERFORD. Er erfaßt nur Gamma-Strahlen und gewährleistet eine 80 Mal größere Meßausbeute als das β -Zählrohr (WASER (27)). Zum besseren Verständnis dieser Gegebenheiten soll kurz auf die Arbeitsweise der beiden Systeme eingegangen werden.

In einem Szintillationszähler -Abb. 6- trifft ein Gammaquant auf ein Atom eines aktivierten Natriumjodid-Kristalles, das dabei ein Sekundärelektron aussendet. Dieses Sekundärelektron erregt auf seinem Weg durch den Kristall weitere Atome, die nun ihrerseits Lichtquanten abgeben. Die Lichtquanten treffen auf eine Fotозelle und erzeugen darin einen Stromfluß. Dieser gibt dann, durch ein Voltmeter mit einem vorgeschalteten Widerstand gemessen, Auskunft über die Zahl der eingefallenen Gammaquanten. Um den Effekt der Fotозelle zu verstärken, sind noch sogenannte Dynoden zwischengeschaltet.

Abb. 6

Durch Sekundärelektronen
angeregte Kristallatome,
die Lichtwellen aussenden

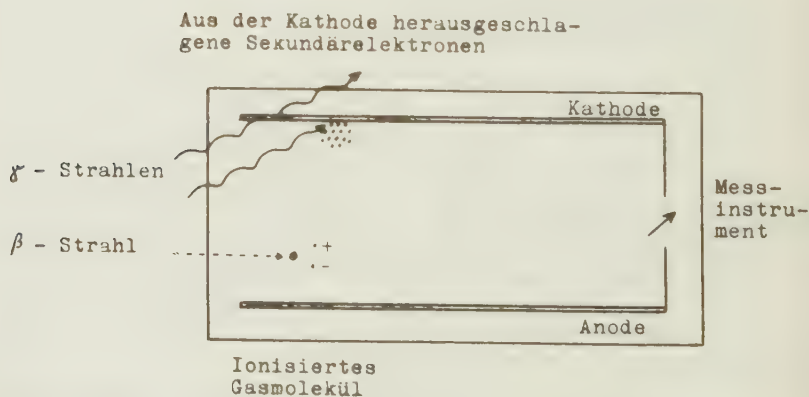


Schematische Darstellung eines Szintillationszählers nach
RUTHERFORD.

Der GEIGER-MÜLLER-Zähler - Abb. 7 - arbeitet nach dem Prinzip, daß durch radioaktive Strahlung Edelgase ionisiert werden. Diese Ionen wandern in einem elektrischen Feld und erzeugen dabei einen Stromfluß, der registriert wird. Die Gamma-Quanten können diesen Effekt erst sekundär durch Bildung von Sekundärelektronen herbeiführen, die sie aus dem Kathodenmaterial heraus schlagen. Da die Gamma-Strahlen die Kathoden jedoch zum großen Teil durchdringen, ist der Wirkungsgrad eines GEIGER-MÜLLER-Zählers bei Registrierung von Gamma-Strahlen gering. Selbst wenn man die Atomzahl der Kathoden erhöht und damit die Absorptionsfähigkeit für Gamma-Strahlen steigert, ist dieser Effekt nicht wesentlich zu beeinflussen.

Würde man an Stelle von J 125 mit J 131 arbeiten, so wäre die Auswahl der Registrierungsinstrumente nicht so eindeutig zu treffen, weil das J 131 neben den Gamma-Strahlen auch noch Beta-Strahlen aussendet. Deswegen würde sowohl bei Verwendung eines GEIGER-MÜLLER-Zählers als auch bei der Messung mit einem Szintillationszählers jeweils nur der eine Teil der emittierten Strahlung erfaßt. Das bedeutete aber, daß die den Patienten treffende Strahlendosis unnötig erhöht werden müßte, damit statistisch eindeutige Ergebnisse erwartet werden können.

Abb. 7



Schematische Darstellung eines GEIGER - MÜLLER - Zählrohrs.

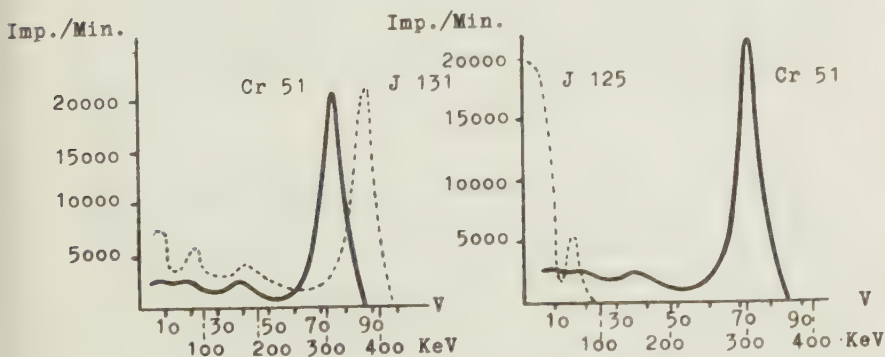
Das J 125 ist dem J 131 weiterhin wegen seines spezifischen Energiespektrums vorzuziehen. Bei alleiniger Bestimmung des Plasmavolumens braucht darauf nicht Rücksicht genommen zu werden, wohl aber bei gleichzeitiger Messung des Erythrocytenvolumens mit Cr 51. Da das J 131 ein Energiemaximum nahe dem des Cr 51 hat, - Abb. 8 - ist eine Aufschlüsselung der abgegebenen Strahlung nicht möglich, selbst wenn mit einem Höhenimpulsdiskriminator gearbeitet wird, der nur Energien bestimmter Kilovolt-Zahl registriert.

Das J 125 hat sein Energiemaximum dagegen in einem ganz anderen Bereich als das Cr 51. Außerdem ist das gesamte Spektrum so beschaffen, daß nur das Cr 51 in das J 125 - Spektrum einstrahlt, nicht jedoch das J 125 in das des Cr 51.

Ermittelt man also den durch das Chrom entstandenen Impulsanteil bei Jodeinstellung des Höhenimpulsdiskriminators und subtrahiert ihn von der Gesamtimpulszahl des J 125, so erhält man dessen effektive Aktivität.

Der Anteil der Cr 51 - Einstrahlung in das J 125 - Energiespektrum ist direkt proportional der absoluten Impulszahl bei Chrom-Einstellung. Folglich läßt sich ein Proportionalitätsfaktor ermitteln, mit dessen Hilfe man die jeweilige Einstrahlung festlegen kann.

Abb. 8



Energiespektren der Isotope Cr 51, J 125 und J 131.

Ableitung der Formeln zur Volumenmessung

Die Grundüberlegung der gesamten Volumenmessung beruht darauf, daß die Aktivität gleicher Erythrocytenmengen vor der Injektion, d.h. vor der Verdünnung im Körper, und hinterher, d.h. nach der Verdünnung verglichen wird. Aus dem daraus resultierenden Aktivitätsverlust wird auf den Verdünnungsraum geschlossen. Die Ausgangsformel, die zur Bestimmung von Erythrocytenvolumen und Plasmavolumen führt, lautet somit:

$$\frac{\text{injiziertes EV}}{\text{gesamtes EV (Verdünnungsraum)}} = \frac{\text{Aktivität nach Verdünnung}}{\text{Aktivität vor Verdünnung}}$$

$$\frac{EV'}{EV} = \frac{A_2}{A_1}$$

$$EV = \frac{A_1 \cdot EV'}{A_2}$$

Ist Hkt' der Hämatokrit der markierten Erythrocytensuspension, und Vi ihr Volumen, so beträgt das verwendete Erythrocytenvolumen:

$$\frac{EV'}{Vi} = \frac{Hkt'}{100}$$

$$EV' = \frac{Hkt' \cdot Vi}{100}$$

Da das Plasma nicht aktiviert werden soll, entspricht die gemessene Aktivität A_1 genau diesem EV' . Setzt man die Größen EV' und A_1 in die Grundformel ein, so fehlt nur noch die Diskussion von A_2 , der Aktivität nach Injektion.

$$EV = \frac{Hkt' \cdot Vi \cdot A_1}{100 \cdot A_2}$$

Die Blutprobe Vi nach Verdünnung hat einen bestimmten Hkt", der sich während eines Tages kaum verändert, und eine Strahlung von A", die gemessen wird. Diese Strahlung A" ist einem gewissen Erythrocytenvolumen EV" zuzuordnen. Wäre der Hämatokrit der Blutprobe nach Verdünnung gleich dem vor Verdünnung, so wären auch die Erythrocytenmengen gleich. Da die Erythrocytensuspension vor Verdünnung aber willkürlich vorgenommen wird, trifft das kaum zu. Deswegen muß man das EV" mit dem dazugehörigen A" noch auf ein EV' mit dem entspre-

chenden A_2 umrechnen. Das wird erreicht durch die Beziehung:

$$\frac{EV'}{EV''} = \frac{A_2}{A''} \quad A_2 = \frac{EV' \cdot A''}{EV''} \quad EV'' = \frac{Hkt \cdot Vi}{100}$$

$$A_2 = \frac{Hkt' \cdot Vi \cdot A'' \cdot 100}{100 \cdot Hkt \cdot Vi} = \frac{Hkt' \cdot A''}{Hkt}$$

Damit ist auch die letzte noch fehlende Größe der Ausgangsformel erklärt, und es ergibt sich:

$$EV = \frac{A_1 \cdot EV'}{A_2} = \frac{Hkt' \cdot Vi \cdot A_1}{100 \cdot A_2} = \frac{Hkt' \cdot Vi \cdot A_1 \cdot Hkt}{Hkt' \cdot 100 \cdot A''}$$

Da die Aktivität der zu injizierenden Blutmenge indirekt durch Verdünnung bestimmt wird, bedarf es noch eines Verdünnungsfaktors K. Damit lautet die Formel zur Bestimmung des Erythrocytenvolumens endgültig:

$$EV = \frac{K \cdot A_1 \cdot Vi \cdot Hkt}{100 \cdot A''}$$

Die Formel zur Bestimmung des Plasmavolumens entwickelt sich im Prinzip genau so, so daß sich hier folgende Beziehung ergibt:

$$PV = \frac{K \cdot A_1 \cdot Vi \cdot (100 - Hkt)}{100 \cdot A''}$$

Darstellung des Versuchsablaufes

=====

Trotz vieler Verbesserungsvorschläge entspricht die Methode der Erythrocytenvolumenbestimmung mit Cr 51 im Wesentlichen auch heute noch den Empfehlungen von GRAY und STERLING.

Um durch Nahrungsaufnahme bedingte Veränderungen im Blutvolumen auszuschließen (REININGER und SAPIRSTEIN (29)), werden dem Patienten morgens nüchtern 20 ccm Blut mit Hilfe einer großkalibrigen Flügelkanüle aus der Armvene entnommen. Dieses Blut wird mit ca. 0,5 - 1,0 ccm Liquemin ungerinnbar gemacht. Gleichzeitig entnimmt man ungestaut Blut für den Hämatokrit, der 30 Min. bei 3000 U/Min. zentrifugiert und nach der Abb. 1 von CHAPLIN und MOLLISON (12) auf eingeschlossenes Plasma korrigiert wird. Damit die angelegte Kanüle für die spätere Injektion des markierten Blutes durchgängig bleibt, wird sie mit ca. 1 ccm einer Mischung aus Liquemin und physiologischer Kochsalzlösung gespült. Das gewonnene liqueminisierte Blut wird nun steril in 40 ccm - Glasröhrchen 10 Min. lang bei nicht mehr als 1000 U/Min. zentrifugiert, um das bei der Markierung störende Plasma abzutrennen. Nach Resuspension mit 0,9 % Na Cl - Lösung auf das Ausgangsvolumen werden 1,5 ccm $\text{Na}_2\text{Cr}_{51}\text{O}_4 \sim 80 \mu\text{C}$ zugegeben, vorsichtig gemischt und 45 Min. bei Zimmertemperatur zur Markierung abgestellt. Nach Zugabe von 80 - 100 mg Vitamin C wird die Suspension weitere 15 Min. stehengelassen. Um das nach Abschluß der Markierung überschüssige Cr 51 nicht mit zu injizieren, wird die Erythrocytensuspension 3 - 4 Mal mit ca. 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. In dem abgeheberten Überstand ist dann sowohl nach Angaben von GRAY und STERLING (14), als auch nach unseren regelmäßigen Messungen weniger als 0,5 % der Erythrocytenaktivität enthalten. Nach dem letzten Waschen und Resuspendieren mit dem vorher abgeheberten Plasma wird 1 ccm $\sim 6 - 8 \mu\text{C}$ steriles RIHSA- J 125 zugegeben, während 1 Min. gut durchmischt und in eine genau geeichte 10 ccm Spritze zur Injektion abgefüllt. Die Aktivität der Injektionsmenge wird in einer Doppelbestimmung ermittelt. Dazu wird 1 ccm des restlichen, nicht zur Injektion verwendeten Blutes mit 5 ccm 20 % igem Na OH, einigen Tropfen KJ - Lösung und Aqua dest. auf genau 100 ccm aufgefüllt.

Aus dieser Verdünnung werden mit geeichten Vollpipetten 5 ccm abpipettiert und gemessen. Der sich dabei ergebende Verdünnungsfaktor K beträgt 100 und ist mit der gemessenen Aktivität A_1 zu multiplizieren. Die genau abgemessenen 10 ccm Erythrocytensuspension werden nun durch die von der Blutentnahme noch liegende Flügelkanüle injiziert, und die Kanüle mit reichlich Kochsalzlösung nachgespült.

In Abständen von genau 10 Min. werden 20 Min. nach Injektion aus einer am anderen Arm angelegten Flügelkanüle ungestaut 4 Blutproben von je 7 - 8 ccm durch einfaches Abtropfen entnommen. Um die zwischen den Entnahmen injizierte Spülflüssigkeit mit Sicherheit nicht in den Proben mitzufassen, werden vor jeder Entnahme ca. 1 - 2 ccm Blut verworfen. Während der im Durchschnitt 3 Stunden dauernden Untersuchung hält der Patient Bettruhe ein.

Von den gewonnenen Blutproben werden nach guter Durchmischung genau 5 ccm abpipettiert und mit viel Saponinpulver hämolyisiert. Zusammen mit der dazugehörigen Spülflüssigkeit der Pipetten wird das Blut 10 Min. lang in einem Szintillationszähler gemessen. Für die Erfassung der Cr 51 - Strahlung wählt man im Höhenimpulsdiskriminator eine Fensteröffnung von 480 - 800 KeV bei einem Multiplier von 0,5. Die Summe aus Blutprobe und dazugehöriger Spülflüssigkeit abzüglich der vorher in diesem Fenster gemessenen Nullstrahlung ergibt die effektive Aktivität A'' .

Für die Erfassung der J 125 - Strahlung wird eine Fensteröffnung von 50 - 200 KeV bei einem Multiplier von 0,5 gewählt. Hier muß von der gemessenen Aktivität noch die Einstrahlung des Cr 51 abgezogen werden, die sich mit Hilfe eines Umrechnungsfaktors aus der jeweiligen Chromaktivität errechnen läßt.

Mehrmals pipettierte und gemessene Proben zeigen, daß sowohl die J 125 - Aktivität, als auch die von Cr 51 exponentiell abfällt. Deswegen liegen die bei halblogarithmischem Maßstab graphisch dargestellten Werte auf einer Geraden, die ohne weiteres auf die Zeit $t = 0$ extrapoliert werden kann. Der so ermittelte A'' Wert ergibt, in die Volumenformel eingesetzt, das Erythrocyten- bzw. Plasmavolumen.

Fehlerquellen der Methode

Bei der beschriebenen Blutvolumenmessung bestehen im Wesentlichen folgende, rein praktische Probleme, die eine exakte Erfassung des Blutvolumens infrage stellen können:

- 1) Fehler in der Behandlung des Blutes,
- 2) Fehler bei der Injektion,
- 3) Fehler in der Meßtechnik.

Während der Behandlung des Blutes muß vor allem eine Gerinnung oder Hämolyse vermieden werden. Zur Aufhebung der Gerinnung befinden sich ca. 0,5 - 1 ccm Liquemin in der bei der Entnahme verwendeten Spritze. Bekanntlich reichen schon erheblich geringere Mengen aus, um 15 - 20 ccm Blut ungerinnbar zu machen. Trotzdem sehen wir keinen Anlaß, den mit der größeren Menge verbundenen Sicherheitsfaktor außer Acht zu lassen, da sich daraus weder Veränderungen an den Erythrocyten, noch Nachteile für den Patienten ergeben. Durch die Abtrennung des Plasmas vor der Markierung wird zwar der größte Teil des Liquemins wieder entfernt, doch trifft das in gleichem Maße für die meisten im Plasma vorhandenen Gerinnungsfaktoren zu. Deswegen reichen im Laufe der weiteren Markierung schon Tropfen von Liquemin aus, um jegliche Gerinnung mit Sicherheit auszuschließen.

Zur Vermeidung der Erythrocytenschädigung wird das Blut durch eine möglichst großkalibrige Kanüle, - Durchmesser nie unter 1 mm -, und ohne Sog entnommen. Obwohl einige Autoren zur besseren Markierung mechanische Mixer empfehlen REILLY et al. (30), UHLINGER und BÜHLMANN (31), WASER (27)), durchmischen wir das Blut nur gelegentlich, um die Erythrocyten möglichst wenig zu belasten (BECKER (20), NYLIN und HEDLUND (23)). Das Zentrifugieren des Blutes im Rahmen der Waschungen erfolgt aus dem gleichen Grunde bei nie mehr als 1500 Umdrehungen pro Min., und die Plasmaabtrennung sogar nur bei 800 - 1000 Umdrehungen. Bei dieser Behandlung entsprechen wir den Empfehlungen von VEAL und VETTER (11) und DAIKOS und KONTRAS (32), obwohl BECKER (20) bei 3000 U/Min. und REILLY et al. (30) bei 2700 U/Min. auch keine sichtbare Hämolyse festgestellt haben. Sollten trotz aller Vorsichts-

maßnahmen dennoch einige Erythrocyten, vornehmlich die älteren, hämolysiert sein, so versuchen wir diese bei der letzten Resuspension im Plasma nicht mitzuerfassen. Da sie als spezifisch schwerere Zellen am Boden des Zentrifugenglases zu finden sind, kann man sie durch fraktioniertes Pipettieren bis zu einem gewissen Grade abtrennen.

Bei der Injektion des markierten Blutes ergeben sich bei der Abmessung des Volumens und bei der Injektion zwei weitere Fehlermöglichkeiten.

Um ein genau vorgegebenes Volumen injizieren zu können, verwenden wir geeichte Spritzen. Die Eichung erfolgt gravimetrisch mit einer auf zwei Dezimalen genau arbeitenden Waage. Damit sich ein späteres Auspülen der Spritze während der Injektion erübrigt, wird der Spritzentotraum dabei berücksichtigt. Wie ständige Kontrollen zeigen, beträgt der so mögliche Volumenfehler im Höchstfall 0,5 %, und hat keine Bedeutung für die Blutvolumenmessung. Um das in der Kanüle verbleibende Volumen richtig mitzuerfassen, werden sofort im Anschluß an die Injektion 5 ccm 0,9 % iger Na Cl-Lösung nachgespritzt.

Damit die Vorsichtsmaßnahmen bei der Volumenabmessung nicht nutzlos werden, ist es von großer Wichtigkeit, daß die Injektion des Blutes vollständig intravenös erfolgt. Gelangt auch nur eine geringe Menge davon ins paravenöse Bindegewebe, so ergeben sich selbstverständlich zu hohe Volumina.

Bei der Messung der entnommenen Blutproben bestehen mehrere Fehlerquellen:

- 1) Hämatokritverschiebungen in den einzelnen Proben,
- 2) Pipettierfehler,
- 3) Aktivitätsverluste durch Adsorption der Isotope an Glas,
- 4) Fehler in der Erfassung der Strahlung infolge von Sedimentation.

Um grobe Hämatokritschwankungen auszuschließen, lassen wir das Blut ungestaut in ein Gefäß abtropfen.

Dennoch ist es möglich, daß durch eine unterschiedliche Lage der Kanülenspitze im Axialstrom des Blutes Hämatokrit-

verschiebungen von 0,5 % - 1 % auftreten (CARLSTEN et al. (10)). Da diese Schwankungen aber nicht gerichtet sind, können sie keine systematische Verfälschung der Volumenmessung verursachen. Grundsätzlich genauso verhält es sich mit den keineswegs immer geringen Hämatokritschwankungen, die sich durch unterschiedlich langes Stehen der Blutproben bis zur endgültigen Volumenmessung ergeben. Diese Fehlerquelle läßt sich weitgehend ausschalten, wenn vor jedem Pipettieren durch längeres Umschütteln (ca. 1 Min.) für eine vollständige Resuspension der Erythrocyten gesorgt wird.

Schwer zu deutende Meßergebnisse werden häufig mit möglichen Pipettierfehlern erklärt. Wie Gewichtskontrollen der abgemessenen Mengen zeigen, ergeben sich bei Verwendung von geeichten Pipetten aber nur sehr geringe Volumenschwankungen. Der Fehler einer 2 ccm-Pipette beträgt so z.B. nur 0,14 % (HLAD und TANZ (34)). Diese Verhältnisse treffen im vollen Umfang für Flüssigkeiten mit geringer Adhaesion zur Pipettenwand zu, nicht jedoch für Blut. Deswegen erscheint es uns wichtig, die Pipetten nach Gebrauch mit 5 ccm Aqua dest. zu spülen, und die darin gemessene Impulsrate bei der Gesamtaktivität der Blutprobe zu berücksichtigen. Die Impulsraten dieser Spülflüssigkeiten machen zwar nicht mehr das Zehnfache der Nullstrahlung aus, wie es für eine statistisch eindeutige Messung gefordert wird, doch ergeben mehrmalige Messungen derselben Probe so geringe Differenzen, daß an einer einwandfreien Erfassung ihrer Aktivität nicht gezweifelt werden kann.

Sind beim Cr 51 Aktivitätsverluste durch Adsorption an Glas weitgehend zu vernachlässigen, so trifft das keinesfalls für das RIHSA - J 125 zu. Bei relativ hohen Aktivitäten, wie sie vornehmlich im Standardansatz vorkommen, zeigt sich nämlich, daß bei mehreren Meßproben des selben Ansatzes, die in größeren Abständen pipettiert wurden, erhebliche J 125 - Abfälle auftreten. Diese Aktivitätsverluste lassen sich vermeiden, wenn man das Albumin mit 20 % iger Na OH und einigen Tropfen hochprozentiger KJ - Lösung zu kleinen Molekülen hydrolysiert und damit die Adsorption unterbindet (VETTER und VEAL (11)).

Die Gefahr der Fehlbestimmung des Blutvolumens durch auftretende Sedimentation in den Meßproben entsteht nach HLAD und TANZ (34) im wesentlichen erst bei Blutmengen über 1 - 2 ccm. In diesem Fall ergibt eine Meßprobe mit deutlichem Erythrocytensatz eine höhere Impulsrate als eine Probe, in der noch keine Sedimentation aufgetreten ist. Das erklärt sich daraus, daß die Aktivität eines bodennahen Erythrocyten "A" vollständiger erfaßt wird, als die eines oberflächennahen Erythrocyten "B", weil dessen Streustrahlung aus dem Bohrlochkristall heraus größer ist. Da aber, wie die Abb. 9 zeigt, nie die gesamte abgegebene Strahlung gemessen werden kann, wäre es wünschenswert, wenn wenigstens der Fehler in der Erfassung konstant bliebe. Diese Forderung ist nur erfüllt, wenn eine Sedimentation aufgehoben ist. Deshalb geben wir den abgemessenen Volumina so viel Saponinpulver zu, bis das Blut vollständig hämolysiert und eine geleeartige Masse bildet. So vorbehandelte Blutproben zeigen auch bei mehrmaligen Messungen selbst über längere Zeiten gute Übereinstimmungen in der registrierten Impulszahl.

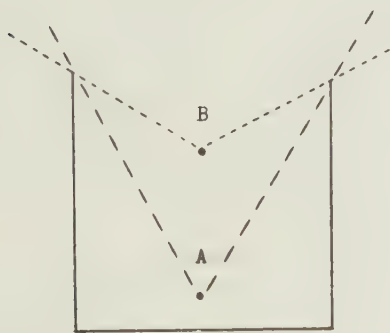


Abb. 9

Schematische Darstellung der Streustrahlung von zwei mit Cr 51 markierten Erythrocyten bei unterschiedlicher Entfernung vom Boden eines Bohrlochkristalles.

P a t i e n t e n g u t

Auswahl der Kollektive

Die vergleichenden Blutvolumenuntersuchungen wurden an insgesamt 23 Hypertonikern und 21 Normotonikern vorgenommen. Die Auswahl der Kollektive erfolgte so, daß Blutvolumenveränderungen als Folge bestimmter Krankheiten ausgeschlossen werden konnten. Dabei wurde besonders geachtet auf die von (SCHOLER (35) und PRICE (36) beschriebenen Volumenerhöhungen bei Herzfehlern, Herzinsuffizienz, Hyperthyreose, Gravidität und Gestosen, sowie auf erniedrigte Volumina bei Hypothyreose, Kachexie, Toxikosen, Fieber, Sepsis und Hämorrhagien jeder Art.

Da sich längere Bettlägrigkeit von mehr als 1 Woche deutlich senkend auf das Blutvolumen auswirkt (TAYLOR et al. (37), SJÖSTRAND und DEITRICH et al. (38)), wurden alle Messungen in den ersten drei Tagen nach Klinikaufnahme vorgenommen.

Die Normotoniker waren entweder gesunde Studenten oder Patienten, die für kurze Zeit stationär aufgenommen waren. In ihren Beschwerden boten sie keinen Anhalt für Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt. Ihr Blutdruck lag auch über längere Zeit gemessen nie über 140/90 mm Hg. Dieser Wert wird als Grenze des physiologischen Druckanstieges von PAGE und CORCORAN; SCHERF und BOYD; FISCHBERG; LANGE (13), und der Weltgesundheitsorganisation auch bei Personen über 50 Jahre angegeben.

Die untersuchten Hypertoniker befanden sich alle in stationärer Behandlung und lagen in ihren Druckwerten deutlich über denen der Norm. Die Abgrenzung ihrer Hypertension gegenüber dem renal ausgelösten Hochdruck war in der überwiegenden Zahl der Fälle auf Grund von Urinstatus, Kreatininwert, Nierenfunktionsproben und Pyelogramm ohne weiteres möglich. Nur bei wenigen Patienten bedurfte es außerdem noch der Angiographie und der seitengetreunten Clearanceuntersuchung, um primäre Nierenarterienstenosen auszuschließen.

Einteilung der Kollektive

Obwohl die absolute Höhe des Blutdruckes ein wesentliches Merkmal für das Stadium der Hypertonie darstellt, wäre es nicht gerechtfertigt, allein daraus eine endgültige Einteilung in beginnende und fortgeschrittene Hypertonie vorzunehmen. Erst in Verbindung mit der Dauer des Leidens und den daraus resultierenden Herz- und Augenhintergrundsveränderungen wird es möglich sein, die richtigen Verhältnisse zu erfassen. Deswegen haben wir uns entschlossen, bei der Einteilung der untersuchten Hypertoniker folgendes Schema zu Grunde zu legen:

Beginnende essentielle

Hypertonie

- a) Geringgradig erhöhte Druckwerte wechselnden Ausmaßes mit kurzer Vorgeschichte.
- b) Mittlerer Blutdruck unter 120 mm Hg.⁺⁾
- c) In Röntgenaufnahme und Elektrokardiogramm keine Zeichen für Linkshypertrophie.
- d) Keine Augenhintergrundsveränderungen.

Fortgeschrittene essentielle

Hypertonie

- a) Deutlich erhöhte Druckwerte konstanten Ausmaßes mit längerer Vorgeschichte.
- b) Mittlerer Blutdruck über 120 mm Hg.⁺⁾
- c) In Röntgenaufnahme und Elektrokardiogramm vorhandene Zeichen für Linkshypertrophie.
- d) Deutliche Augenhintergrundsveränderungen.

⁺⁾ Der Blutdruck wurde indirekt nach RIVA-ROCCI gemessen, und als Mitteldruck umgerechnet nach der Formel: (60)

$$P_m = P_d + \frac{1}{3} \cdot (P_s - P_d)$$

Mitteldruck = diastol. Druck + $\frac{1}{3}$ · (systol. - diastol. Druck)

Obwohl kaum erwartet werden konnte, daß in jedem Fall schon lange vor der Blutvolumenuntersuchung erhöhte Druckwerte bekannt waren, zeigte sich, daß bei den beginnenden Hypertonikern der Druckanstieg durchweg erst im Jahr der Blutvolumenmessung bemerkt wurde. Bei den fortgeschrittenen Hypertonikern war er dagegen zum großen Teil schon 5 Jahre und länger bekannt. Die wenigen Patienten dieser zweiten Gruppe mit kurzer Hochdruckanamnese boten ein dermaßen schweres Krankheitsbild, daß diese Tatsache allein zur richtigen Eingruppierung führte.

Nur von wenigen Autoren wird bei der Blutvolumenbestimmung zwischen Männern und Frauen unterschieden. Dennoch erscheint diese Vereinfachung der Verhältnisse aus den gegebenen konstitutionellen Unterschieden nicht ganz gerechtfertigt. In einer von WENNESLAND et al. (39,40) vorgenommenen Untersuchung an 201 Männern und 101 Frauen konnte nämlich gezeigt werden, daß das Blutvolumen der Frauen allgemein unter dem der Männer liegt. Deswegen schien es uns wesentlich, ebenfalls eine Geschlechtstrennung vorzunehmen.

Entsprechend dem vorgenannten Einteilungsschema ließen sich folgende Gruppen aufstellen: - Tabellen 9 - 11 im Anhang -

Ia N ♂ 12 normotone Männer

Ib N ♀ 9 normotone Frauen

II H₁ ♂ 7 beginnend essentiell hypertone Männer

IIIa H₂ ♂ 9 fortgeschritten essentiell hypertone Männer

IIIb H₂ ♀ 7 fortgeschritten essentiell hypertone Frauen

E r g e b n i s s e

Plasma- und Erythrocytenvolumen - Vergleich

Wie aus den Abb. 10, 11, den Tabellen 4 - 7, sowie den Tabellen 12 - 16 im Anhang hervorgeht, ließen die hypertonen Männer gegenüber der Norm deutlich verkleinerte Plasmavolumina erkennen. Das Erythrocytenvolumen der einzelnen Kollektive war dagegen fast gleichgroß.

Bei den hypertonen Frauen ergaben sich insofern etwas andere Verhältnisse, als neben dem Plasmavolumen auch das Erythrocytenvolumen entscheidend vermindert war.

Die Standardabweichungen wurden berechnet nach der Formel: (41)

$$\delta = \pm \sqrt{\frac{(x_1 - x)^2}{n_x}}$$

Das Plasmavolumen der fortgeschrittenen hypertonen Männer war mit $37,3 \pm 4$ ccm/kp um 15,8 % bzw. mit 1527 ± 140 ccm/m² um 10,5 % kleiner als bei den Normotonikern mit $44,4 \pm 5,6$ ccm/kp bzw. 1705 ± 161 ccm/m².

Bei den beginnenden Hypertonikern war das Plasmavolumen mit $37,9 \pm 3,6$ ccm/kp bzw. $1533 \pm 1,21$ ccm/m² praktisch identisch mit dem der Fortgeschrittenengruppe. Es lag um 14,5 % bzw. 10 % unter den Normwerten von $44,4 \pm 5,6$ ccm/kp bzw. 1705 ± 161 ccm/m². Damit unterschritt das Plasmavolumen beider Gruppen, sowohl in bezug auf Gewicht, als auch auf Körperoberfläche, eindeutig die Grenzen der Norm.

Das Erythrocytenvolumen der fortgeschrittenen Hypertoniker ließ praktisch keinerlei Rückschlüsse auf Veränderungen zur Norm zu. Während es mit $25,3 \pm 2,5$ ccm/kp gegenüber der Norm von $27,2 \pm 3,3$ ccm/kp leicht erniedrigt war, zeigte es mit 1045 ± 106 ccm/m² und 1044 ± 88 ccm/m² gar keine Veränderung. Auch bei den beginnenden Hypertonikern ließen sich keine nennenswerten Unterschiede zur Norm feststellen. Zum einen war das Erythrocytenvolumen hier mit $26,9 \pm 3,1$ ccm/kp gegenüber $27,2 \pm 3,3$ ccm/kp geringgradig verkleinert, zum anderen lag es mit 1083 ± 60 ccm/m² unwesentlich über dem Normwert von 1045 ± 106 ccm/m².

Im Vergleich zu den hypertonen Männern war das Plasmavolumen der hypertonen Frauen weniger stark vermindert. Während es bei den Männern nämlich um 15,8 % (PV/kp) bzw. 10,5 % (PV/m²) unter der Norm lag, war es bei den Frauen mit $39,5 \pm 2,9$ ccm/kp nur um 11,5 % bzw. mit 1535 ± 120 ccm/m² um 5,5 % kleiner als bei den Normalpatientinnen mit $44,1 \pm 4,8$ ccm/kp bzw. 1625 ± 146 ccm/m². Demgegenüber zeigte das Erythrocytenvolumen der hypertonen Frauen mit $21,3 \pm 2,1$ ccm/kp entsprechend 19,5 % und 826 ± 71 ccm/m² entsprechend 15 % ganz erheblich niedrigere Werte als das Normalkollektiv mit $26,5 \pm 4,2$ ccm/kp und 975 ± 131 ccm/m². Dadurch lagen die Erythrocytenvolumina bei beiden Bezugssystemen eindeutig unter der Norm und die Plasmavolumina an deren unteren Grenze.

In wieweit diese Unterschiede des Erythrocyten- und Plasmavolumens innerhalb der Geschlechter im Zusammenhang zum Hochdruck stehen, kann aus den vorliegenden Werten nicht geklärt werden. Da bei den Frauen gewisse menstruelle Dysregulationen oft völlig unbemerkt ablaufen, liegt es nahe, auch in unserem Fall eine so entstandene Anämie anzunehmen. Diese Möglichkeit wird noch durch die sonst bei Hypertonikern leicht erhöhten Hämatokrit-Werte bestärkt (FINKIELMAN et al. (5), JONES et al. (24), RUSZNYAK et al. (4), TIBBLIN et al. (8)).

Bei unserem Frauenkollektiv ließ sich jedoch kein Unterschied zur Norm feststellen.

Tabelle 4

Meßdaten der untersuchten männlichen Normotoniker u. Hypertoniker.

M ä n n e r - K o l l e k t i v e

Pat. Zahl	Alter	RR	Größe	Ge- wicht	Ober- fl.	HKT venös	Faktor	HKT Körp.	Cr 5l Abfall
12 N	44	92	1,71	69,8	1,81	42,1 $\pm 2,6$	0,904 $\pm 0,041$	38,0 $\pm 3,3$	95

7 H ₁	27	114	1,75	79,1	1,93	46,2 $\pm 2,9$	0,898 $\pm 0,029$	41,5 $\pm 3,0$	66
------------------	----	-----	------	------	------	-------------------	----------------------	-------------------	----

9 H ₂	50		1,73	79,6	1,94	46,1 $\pm 2,2$	0,879 $\pm 0,031$	40,5 $\pm 2,5$	81
------------------	----	--	------	------	------	-------------------	----------------------	-------------------	----

Pat. Zahl	J 125 Abfall	EV	PV	BV	EV/kp	PV/kp	BV/kp	EV/m ²	PV/m ²	BV/m ²
12 N	264	1895 ± 227	3085 ± 343	4980 ± 451	27,2 $\pm 3,3$	44,4 $\pm 5,6$	71,6 $\pm 7,3$	1045 ± 106	1705 ± 161	2750 ± 187
7 H ₁	246	2096 ± 164	2974 ± 363	5070 ± 345	26,9 $\pm 3,1$	37,9 $\pm 3,6$	64,8 $\pm 5,2$	1083 ± 60	1533 ± 121	2616 ± 86
9 H ₂	283	2014 ± 232	2951 ± 266	4965 ± 435	25,3 $\pm 2,5$	37,3 $\pm 4,0$	62,6 $\pm 5,5$	1044 ± 88	1527 ± 140	2571 ± 184

N = Normotoniker

H₁ = Beginnend essentielle Hypertoniker

H₂ = Fortgeschritten essentielle Hypertoniker

RR = Mittlerer Blutdruck

Tabelle 5

Meßdaten der untersuchten männlichen Normotoniker und Hypertoniker.M ä n n e r - K o l l e k t i v e

Pat. Zahl	EV/kp "r"	PV/kp "r"	BV/kp "r"	EV/m ² "r"	PV/m ² "r"	BV/m ² "r"	Cr 51 Abfall %	J 125 Abf.
12 N	0,37	0,08	0,24	0,60	0,54	0,71	5,0	8,6
7 H ₁	0,68	0,78	0,91	0,72	0,80	0,94	3,1	8,3
9 H ₂	0,56	0,43	0,48	0,73	0,30	0,58	4,0	9,6

Pat. Zahl	EV %	PV %	BV %	EV/kp %	PV/kp %	BV/kp %	EV/m ² %	PV/m ² %	BV/m ² %
12 N	100	100	100	100	100	100	100	100	100
7 H ₁	110	96,4	102	99,0	85,5	90,4	103	90,0	95,0
9 H ₂	107	95,6	99,8	93,0	84,2	87,4	100	89,5	93,5

N = Normotoniker

H₁ = Beginnend essentielle HypertonikerH₂ = Fortgeschritten essentielle Hypertoniker

r = Korrelationskoeffizient

Tabelle 6

Meßdaten der untersuchten weiblichen Normotoniker u. Hypertoniker.F r a u e n - K o l l e k t i v e

Pat. Zahl	Alter	RR	Größe	Ge- wicht	Ober- fl.	HKT venös	Faktor	HKT Körp.	Cr 51 Abfall
9 N	40	93	1,64	62,0	1,67	39,1 ±2,4	0,962 ±0,075	37,3 ±1,8	58
7 H ₂	48	146	1,60	65,6	1,68	39,4 ±3,0	0,888 ±0,059	35,0 ±2,9	63

Pat. Zahl	J 125 Abfall	EV	PV	BV	EV/kp	PV/kp	BV/kp	EV/m ²	PV/m ²	BV/m ²
9 N	211	1630 ±270	2720 ±403	4350 ±656	26,5 ±4,2	44,1 ±4,8	70,6 ±8,9	975 ±131	1625 ±146	2600 ±273
7 H ₂	174	1389 ±145	2586 ±245	3975 ±303	21,3 ±2,1	39,5 ±2,9	60,8 ±3,5	826 ±71	1535 ±120	2361 ±128

N = Normotonikerinnen

H₂ = Fortgeschritten essentielle Hypertonikerinnen

RR = Mittlerer Blutdruck

Tabelle 7

Meßdaten der untersuchten weiblichen Normotoniker u. Hypertoniker.

F r a u e n - K o l l e k t i v e

Pat. Zahl	EV/kp "r"	PV/kp "r"	BV/kp "r"	EV/m ² "r"	PV/m ² "r"	BV/m ² "r"	Cr 51 Abf.%	J 125 Abf.%
9 N	0,57	0,74	0,70	0,66	0,83	0,77	3,5	7,8
7 H ₂	0,48	0,64	0,72	0,55	0,52	0,69	4,5	6,7

Pat Zahl	EV %	PV %	BV %	EV/kp %	PV/kp %	BV/kp %	EV/m ² %	PV/m ² %	BV/m ² %
9 N	100	100	100	100	100	100	100	100	100
7 H ₂	85,2	95,1	91,4	80,5	89,5	86,1	85,0	94,5	91,0

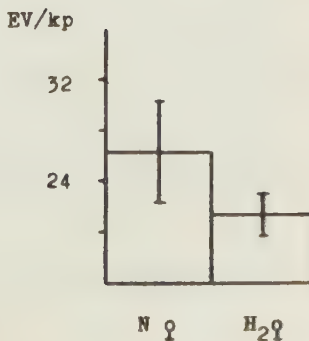
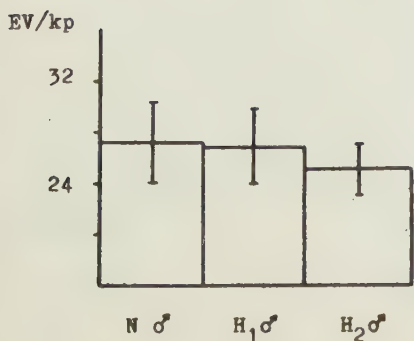
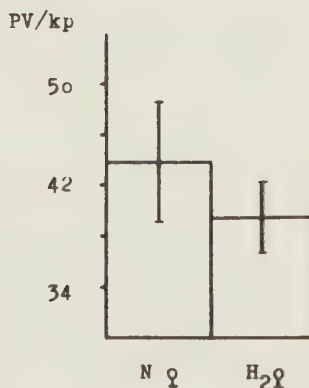
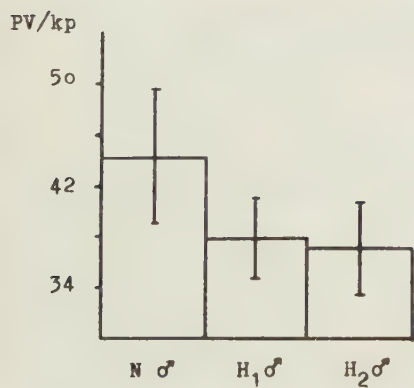
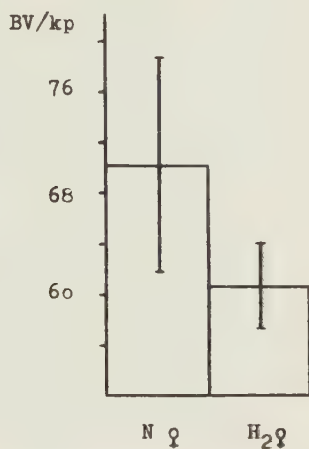
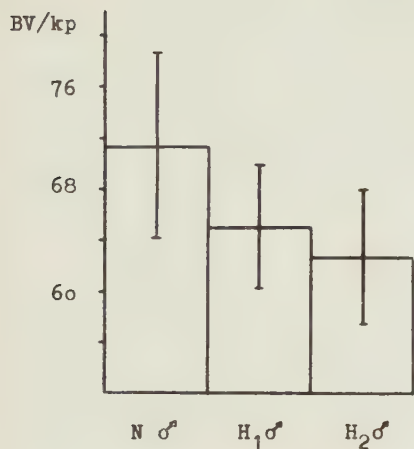
N = Normotonikerinnen

H₂ = Fortgeschritten essentielle Hypertonikerinnen

r = Korrelationskoeffizient

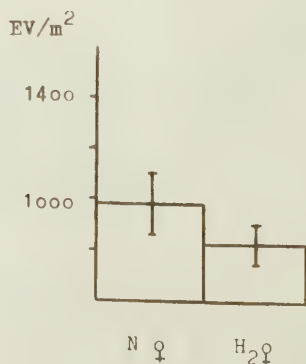
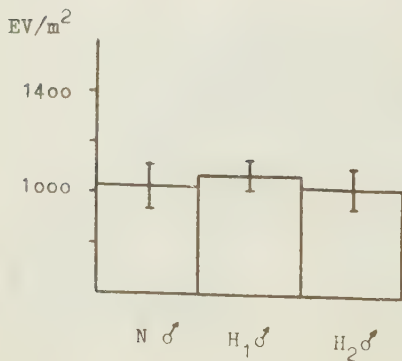
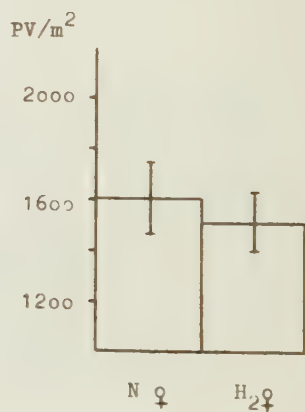
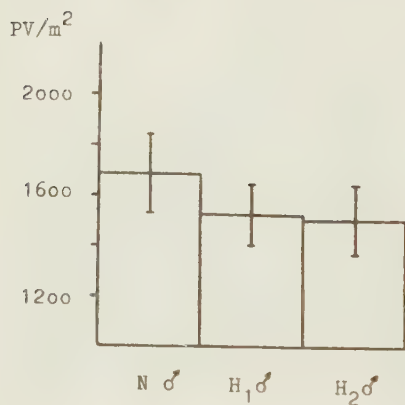
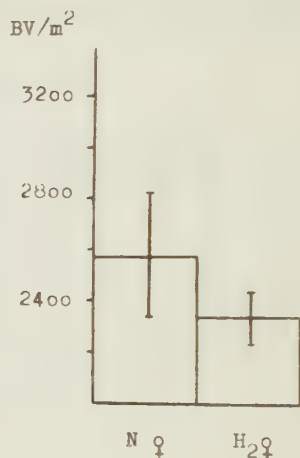
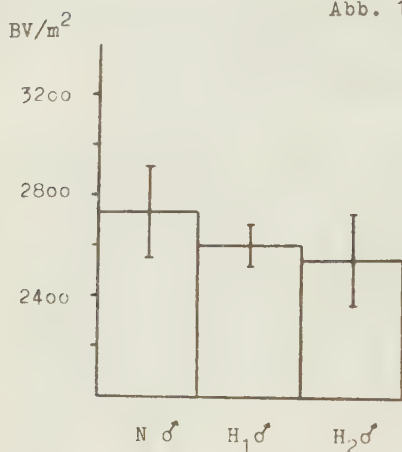
Erythrocyten-, Plasma- und Blutvolumen bei normotonen und hypertonen Patienten, bezogen auf das Körpergewicht.

Abb. 10



Erythrocyten-, Plasma- und Blutvolumen bei normotonen und hypertonen Patienten, bezogen auf die Körperoberfläche.

Abb. 11



Blutvolumen - Vergleich

Die in den Tabellen 4 - 7, den Tabellen 12 - 16 im Anhang und den Diagrammen 10, 11 aufgeführten Blutvolumina der einzelnen Untersuchungsgruppen zeigten bei den hypertonen Frauen sowohl in Absolutzahlen als auch in den auf das Körpergewicht bzw. die Körperoberfläche umgerechneten Werten eine deutliche Verminderung gegenüber der Norm. Diese Verhältnisse ließen sich bei den hypertonen Männern nur auf die Relativwerte übertragen.

Das bei den fortgeschrittenen hypertonen Männern gefundene Blutvolumen war mit $62,6 \pm 5,5$ ccm/kp um 12,6 % bzw. mit 2571 ± 184 ccm/m² um 6,5 % kleiner als im Normalkollektiv mit $71,6 \pm 7,3$ ccm/kp bzw. 2750 ± 187 ccm/m². Damit lag es beim Gewichtsbezug unterhalb der Normvarianz, und im Verhältnis zur Oberfläche direkt an deren unteren Grenze. Das absolute Volumen der fortgeschrittenen Hypertoniker zeigte nur unwesentliche Unterschiede zur Norm. Berücksichtigt man aber den in diese Größe voll eingehenden unterschiedlichen Körperbau, so müßten die Normotoniker bei einem um 10 kp erhöhten Gewicht, selbst wenn es nur durch Fett bedingt wäre, nach HUFF und FELLER (9) etwa 400 ccm mehr Blut haben. In diesem Fall wäre das absolute Volumen der hypertonen Männer von 4965 ccm doch erheblich herabgesetzt.

Bei den beginnend essentiellen Hypertonikern zeigte sich grundsätzlich die gleiche Richtung im Blutvolumen wie bei der Fortgeschrittenengruppe. Im Mittel lag es mit $64,8 \pm 5,2$ ccm/kp um 9,6 % bzw. mit 2616 ± 86 ccm/m² um 5 % unter den Werten der Normotoniker mit $71,6 \pm 7,3$ ccm/kp bzw. 2750 ± 187 ccm/m². Damit erreichten diese Volumenveränderungen nicht die Ausmaße wie bei den fortgeschrittenen Hypertonikern und lagen bei beiden Bezugssystemen noch innerhalb der durch die Standardabweichungen angegebenen Norm. Berücksichtigt man aber die auffallend geringe Streubreite der vorliegenden Meßwerte, so besteht eigentlich auch bei diesem Kollektiv kein Zweifel an dem tatsächlich vorhandenen Unterschied zur Norm.

Das absolute Volumen wies ebenso wie bei den fortgeschrittenen Hypertonikern kaum Veränderungen zur Norm auf, doch muß es bei dem unterschiedlichen Körperbau auch hier als verkleinert angesehen werden.

Die hypertonen Frauen hatten mit $60,8 \pm 3,5$ ccm/kp ein um 13,9 % bzw. mit 2361 ± 128 ccm/m² ein um 9 % kleineres Blutvolumen als die normotonen Frauen mit $70,6 \pm 8,9$ ccm/kp bzw. 2600 ± 273 ccm/m². Während das BV/kp eindeutig die Normvarianzen unterschritt, lag das BV/m² gerade noch in den von den Standardabweichungen angegebenen Grenzen.

Das absolute Blutvolumen war im Gegensatz zu den Relativzahlen weniger stark vermindert. Man darf jedoch annehmen, daß bei gleichem Körperbau der beiden Kollektive der Unterschied statt 375 ccm etwa 400 - 500 ccm ausmachen würde.

Hämatokrit - Vergleich

Wie die Tab. 4 - 7, die Tabellen 12 - 16 im Anhang und die Abb. 12 zeigen, scheint die Richtung der venösen Hämatokritveränderungen bei den Hypertonikern beiderlei Geschlechts nicht einheitlich zu sein.

Während der venös gemessene Hämatokrit der hypertonen Männer mit $46,2 \pm 2,9 \%$ (beginnend) und $46,1 \pm 2,2 \%$ (fortgeschrittenen) um $8,5 \%$ höher lag als bei den Normotonikern mit $42,1 \pm 2,4 \%$, verblieb er bei den hypertonen Frauen mit $39,4 \pm 3 \%$ praktisch auf dem Normwert von $39,1 \pm 2,4 \%$.

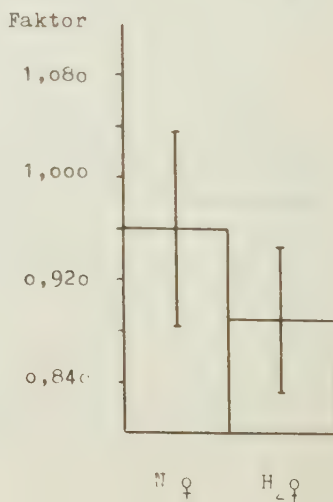
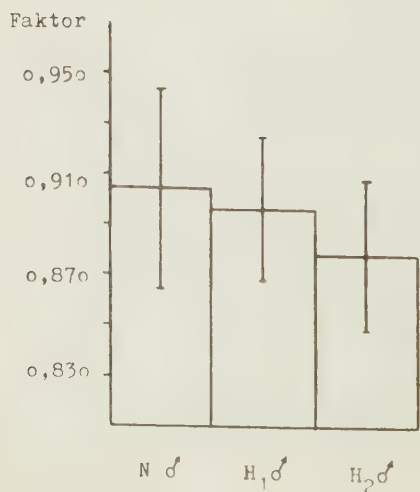
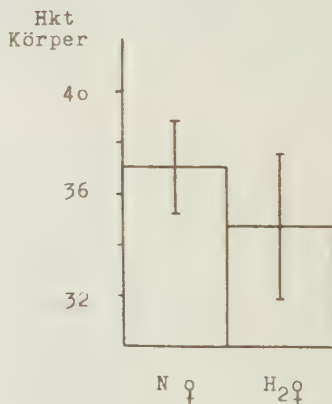
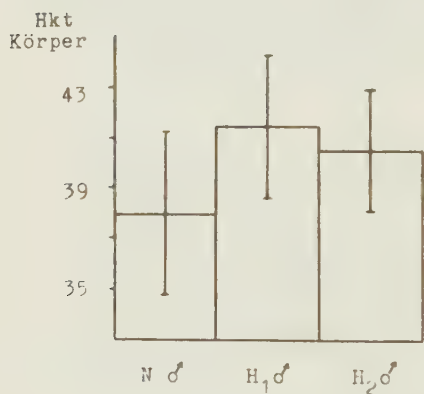
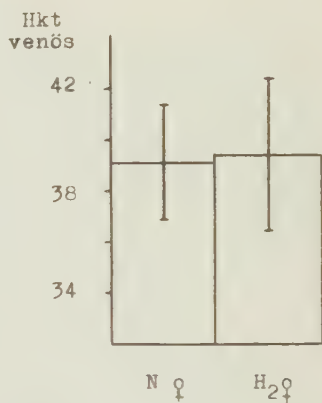
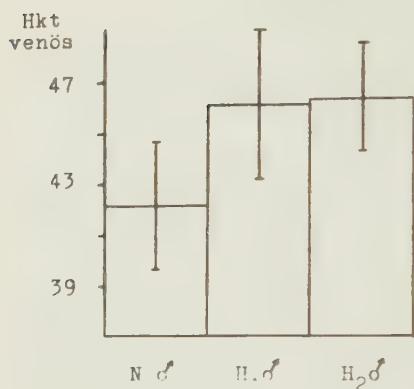
Der Körperhämatokrit der Männer war mit $41,5 \pm 3 \%$ bei den beginnenden, und mit $40,5 \pm 2,5 \%$ bei den fortgeschrittenen Hypertonikern auch gegenüber der Norm von $38,0 \pm 3,3 \%$ erhöht, doch zeigte der entsprechende Wert der hypertonen Frauen mit $35,0 \pm 2,9 \%$ eine Erniedrigung gegenüber $37,3 \pm 1,8 \%$.

Die unterschiedlichen Richtungen in den Hämatokritveränderungen könnten durchaus menstruell bedingt gewesen sein, da 2 Hypertonikerinnen mit ihren Werten deutlich aus der Serie der anderen herausfielen, und wegen der geringen Zahl der Untersuchungen die Mittelwerte zu stark beeinflussten. Läßt man diese Frauen unberücksichtigt, dann ist auch in dieser Gruppe der venöse Hämatokrit von $40,3 \%$ gegenüber der Norm von $39,1 \%$ erhöht, und der Körperhämatokrit nicht mehr erniedrigt, sondern mit $37,1 \%$ praktisch gleich dem Normwert von $37,3 \%$.

Das Ausmaß der nicht einheitlich veränderten Hämatokritwerte der Hypertoniker ist aber sicher nicht allein durch die bei einigen Frauen anzutreffende Anämie zu erklären. Auch der Quotient aus Körper- und Venen- HKT zeigte innerhalb der Geschlechter eine unterschiedliche Senkung, die sich in erheblichem Maße auf die in der Abb. 12 wiedergegebenen Hämatokrit-Werte auswirkte. Dieser Quotient lag bei den hypertonen Männern mit $0,898 \pm 0,029$ um $0,5 \%$ (beginnend) und mit $0,879 \pm 0,031$ (fortgeschrittenen) nur um $2,5 \%$ unter der Norm von $0,904 \pm 0,041$. Bei den hypertonen Frauen war er dagegen mit $0,888 \pm 0,059$ um $7,5 \%$ kleiner als der Normwert von $0,962 \pm 0,075$. Damit würde die Verminderung

Venöser Hämatokrit, Körper-Hämatokrit und deren Quotient
bei normotonen und hypertonen Patienten.

Abb. 12



des Faktors bei den hypertonen Männern selbst bei gleicher Ausgangslage im venösen Hämatokrit nur eine Senkung des Körperhämatokrits um 1,9 %, bei den hypertonen Frauen aber um 6,5 % verursachen.

In wie weit diese Gegebenheiten für das weibliche Geschlecht spezifisch und nicht nur methodisch bedingt sind, muß offen bleiben. Hinweise aus der Literatur liegen hierfür nicht vor. Auffällig bleibt aber trotz allem, daß im Verlauf der Hypertonie bei beiden Geschlechtern ein offensichtlicher Abfall des Quotienten auftrat. Deswegen müssen Vergleiche von nur indirekt gemessenen Volumina, sofern der venöse Hämatokrit mit einem einheitlichen Faktor korrigiert wird, zwangsläufig einen Fehler aufweisen.

D i s k u s s i o n

Altersverteilung der Kollektive

Wie aus den Tabellen 12 - 16 im Anhang hervorgeht, umfaßten die Normotoniker mit ihrem Durchschnittsalter von 40 (♀) bzw. 44 Jahren (♂) alle Altersstufen von 21 - 66 Jahre. Dem gegenüber zeigten sowohl die beginnenden als auch die fortgeschrittenen Hypertoniker eine deutliche Altersverteilung um die Durchschnittswerte von 27 Jahren, sowie 48 (♀) bzw. 50 Jahren (♂).

Diese unterschiedliche Alterszusammensetzung in den einzelnen Kollektiven ist für den Volumenvergleich nur von geringer Bedeutung, da das Blutvolumen bis zum 60. Lebensjahr weitgehend altersunabhängig sein soll (WENNESLAND et al. (39), SJÖSTRAND (38)), und nur 4 Patienten wenig älter waren.

Wie sich das Blutvolumen jenseits dieses Alters verhält, konnte noch nicht endgültig geklärt werden. Während GIBSON et al. (42), SKLAROFF (43) und BÖHLAU und KNOBLOCH (44) erniedrigte Werte fanden, stellten COHN und SHOCK (42), BÖRNER et al. (45), SMITH (46) und STRANDELL (47) auch hier keine Veränderungen fest.

Größe und Gewicht in den Kollektiven

Aus den Tabellen 4 - 7 geht hervor, daß die Normotoniker mit 69,8 kp bei 1,71 m (♂) bzw. 62,0 kp bei 1,64 m (♀) ein weitgehend normales Gewicht hatten. Die hypertonen Männer waren jedoch mit 79,1 kp bei 1,75 m bzw. 79,6 kp bei 1,73 m jeweils um ca. 10 kp, und die hypertonen Frauen mit 65,6 kp bei 1,60 m um ca. 8 kp zu schwer (Nach Veröffentlichungen des LIFE EXTENSION INSTITUTE of New York City). Dieses Übergewicht war zum großen Teil durch vermehrtes Fettgewebe bedingt, das nach HUFF und FELLER (9) nur 2/3 des Blutvolumens von fettfreier Körpermasse haben soll. Da bei stark adipösen Patienten das auf das Gewicht bezogene Blutvolumen also zwangsläufig verkleinert gefunden werden muß, bemühte man sich, eine Bezugsgröße zu finden, die trotzdem einen ungestörten Blutvolumenvergleich mit normalgewichtigen Personen zuläßt.

Dieser Forderung scheint die Körperoberfläche, abzulesen aus einer von DU BOIS und DU BOIS (28) angegebenen Tabelle am nächsten zu kommen. Wie die Abb. 13 von BAKER et al. (48) erkennen lassen, zeigt nämlich das BV/m^2 von 150 Patienten aller Gewichtsklassen eine bessere Relation zu Normalwerten, als das Blutvolumen dieser Patienten, auf das Gewicht bezogen. Diese Verhältnisse treffen genau genommen nur dann zu, wenn das Gewicht erheblich über der Norm liegt. Ist es jedoch nur geringfügig erhöht, so bietet die Körperoberfläche als Bezugssystem für das Blutvolumen kaum noch Vorteile gegenüber dem Gewicht (SCHRÖDER et al. (49), BAKER et al. (48)).

Zur Klärung der Frage, welchem Bezugssystem in unseren Kollektiven der Vorrang gegeben werden soll, wurden Regressionsgleichungen aufgestellt. In ihrer Steigung, dem Regressionskoeffizienten, geben sie das Verhältnis zwischen Volumen und Gewicht bzw. Oberfläche an. Trägt man in einem Koordinatensystem auf der Ordinate die Volumina und auf der Abszisse das Bezugssystem auf, so gibt die Regressionsgleichung die Gerade an, die zu den einzelnen Punkten den geringsten Abstand hat. Bei mathematisch exakten Abhängig-

keiten wäre der Abstand der Punkte von der Geraden jeweils Null.

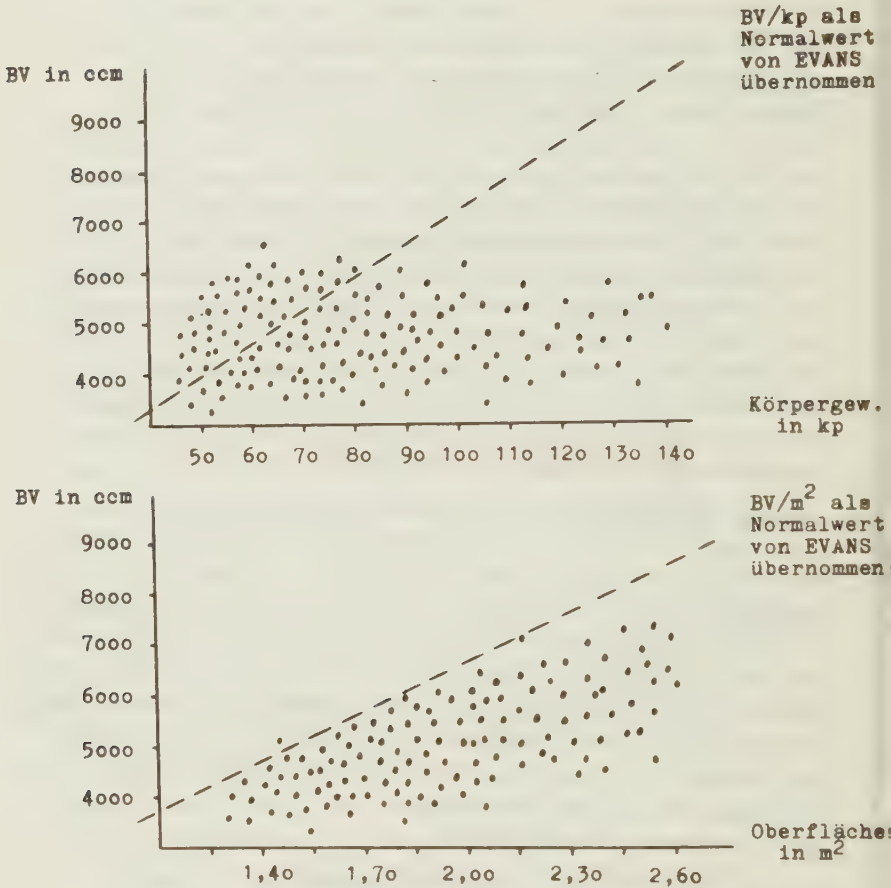


Abb. 13

Blutvolumenmessungen bei Patienten mit stark unterschiedlichem Körpergewicht und Körperoberfläche.

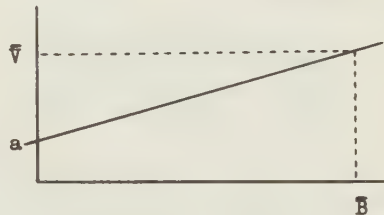
Da in praktischen Untersuchungen diese Verhältnisse nur selten anzutreffen sind, verläuft die Regressionsgerade meistens durch einen ganzen Schwarm von Punkten.

Die rechnerische Erfassung der Regressionsgleichung erklärt sich nun folgendermaßen:

Wenn $y = a + bx$ die allgemeine Gleichung für lineare Funktionen ist, dann gibt das "a" die Volumenanteile an, um die die Abszisse verschoben werden muß, damit die Regressionsgerade durch den Koordinatenanfangspunkt geht. In diesem Fall ist dann:

$$\operatorname{tg} \alpha = b = \frac{\bar{V} - a}{\bar{B}}$$

$$a = \bar{V} - b \cdot \bar{B}$$



Damit verändert sich die allgemeine Funktionsgleichung wie folgt:

$$y = \bar{V} - b \cdot \bar{B} + bx \quad \text{oder} \quad y = \bar{V} + b \cdot (x - \bar{B})$$

FREUDENBERG (41) S. 165

Die in der Formel noch fehlende Größe "b" ergibt sich nach folgender Beziehung:

B_1 = Einzelwert des Bezugssystems

V_1 = Einzelwert der Volumina

$\bar{B}$ = Mittelwert des Bezugssystems

$\bar{V}$ = Mittelwert der Volumina

$$b = \frac{\sum [(B_1 - \bar{B}) \cdot (V_1 - \bar{V})]}{\sum (B_1 - \bar{B})^2}$$

FREUDENBERG (41) S. 165

Da die Regressionsgerade sowohl durch einen stark streuenden, als auch durch einen dicht beieinander liegenden Punkteschwarm gehen kann, bedarf es noch der Aussage über die Stärke der Abhängigkeit zur Geraden. Das ist in einer Meßzahl, dem Korrelationskoeffizienten "r" möglich. Dieser Korrelationskoeffizient schwankt auf Grund der in seiner

Formel verwendeten Größen zwischen +1 und -1. Das Abhängigkeitsverhältnis zwischen Volumen und Bezugssystem ist dann am strengsten, wenn das "r" absolut gesehen am größten ist.

Die verschiedenen Vorzeichen sind dagegen jeweils mit denen des Regressionskoeffizienten identisch. Sie sagen somit nur etwas über den Charakter der Abhängigkeit aus, d.h. ob eine direkte oder indirekte Proportionalität vorliegt. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten erfolgt nach der Formel:

$$r = \frac{\sum [(B_i - \bar{B}) \cdot (V_i - \bar{V})]}{\sqrt{\sum (B_i - \bar{B})^2 \cdot \sum (V_i - \bar{V})^2}}$$

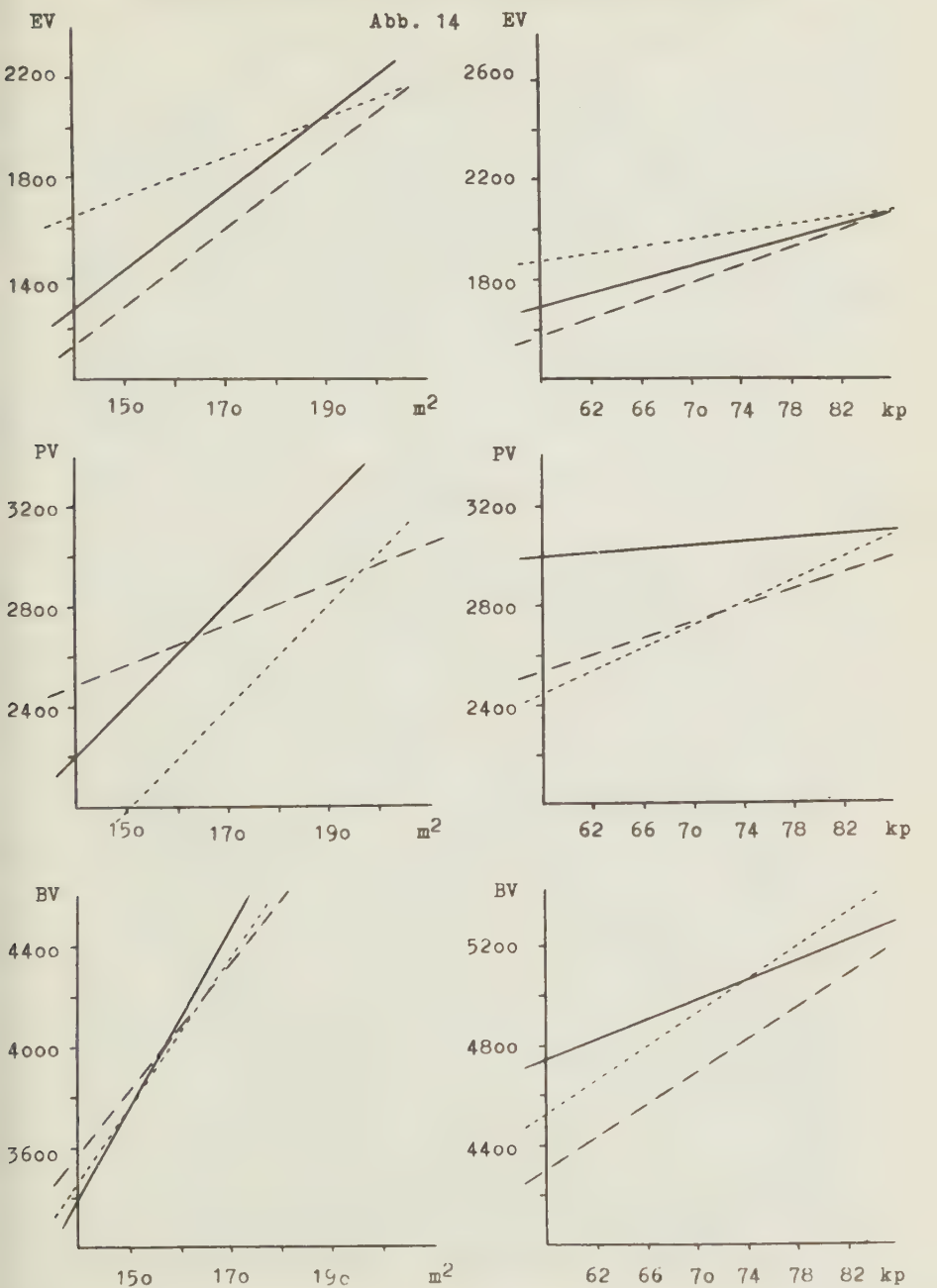
FREUDENBERG (41)
S. 150

Wie aus den Abb. 14,15 hervorgeht, zeigten die ermittelten Regressionskoeffizienten kein einheitliches Bild. Während bei den Frauen durchweg das Gewicht in besserer Beziehung zum Volumen stand als die Oberfläche, waren die Verhältnisse bei den Männern eher umgekehrt. Ein endgültiges Urteil fällt hier allerdings schwer, weil sowohl beim Erythrocytenvolumen als auch beim Plasmavolumen jeweils eine Gerade eine wesentlich andere Steigung hatte als die anderen.

Im Gegensatz zum Regressionskoeffizienten zeigte der Korrelationskoeffizient durchweg bei der Oberfläche höhere Werte und damit strengere Zusammenhänge zum Volumen als das Gewicht - Tabelle 5,7 -. Während das "r" bei der Oberfläche im Mittel 0,67 (♀) bzw. 0,66 (♂) betrug, erreichte es bei dem Gewicht nur Werte von 0,64 (♀) bzw. 0,50 (♂).

Da diese Differenzen nur bei den Männern erwähnenswert sind, ergibt sich in Verbindung mit dem Regressionskoeffizienten, daß die beiden Bezugssysteme in unseren Kollektiven praktisch gleichwertig sind. Somit scheint der das Körpergewicht beeinflussende Prozentsatz an Fettgewebe doch nicht so erheblich gewesen zu sein, als daß man das auf einen Bezugswert umgerechnete Blutvolumen auf Grund der Aussage von HUFF und FELLER (9) rechnerisch korrigieren müßte.

Regressionsgeraden für Erythrocyten-, Plasma- u. Blutvolumen
bei männlichen normotonen u. hypertonen Patienten.

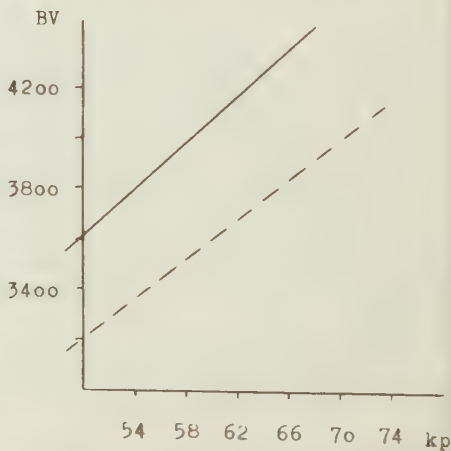
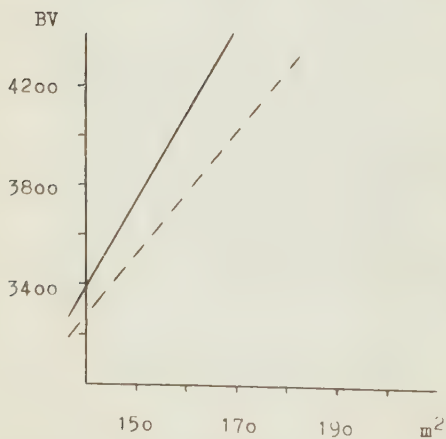
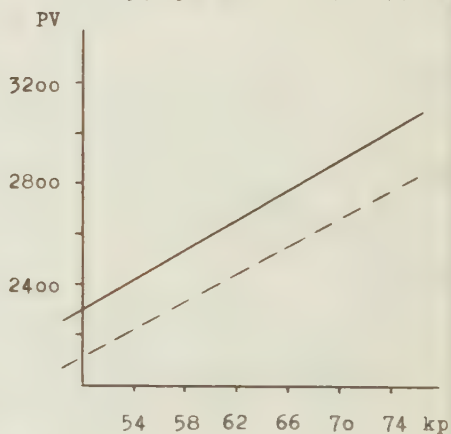
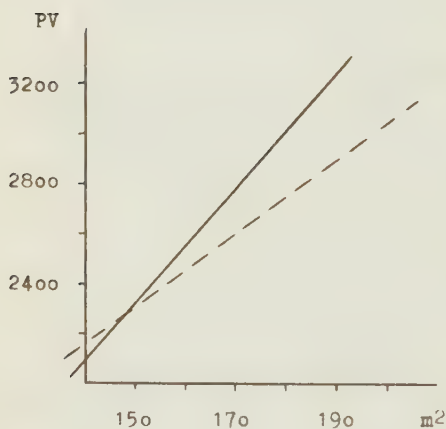
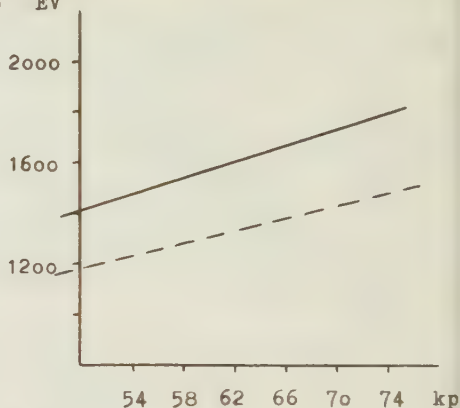
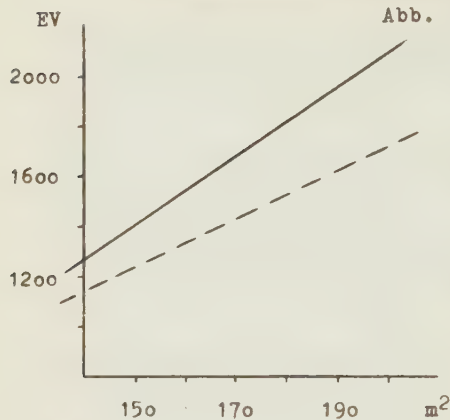


Normotone Männer Beginn. hypertone Männer Fortgeschr. hypertone Männer

————— - - - - - - - - - -

Regressionsgeraden für Erythrocyten-, Plasma- u. Blutvolumen
bei weiblichen normotonen u. hypertonen Patienten.

Abb. 15



Normotone Frauen

Fortgeschr. hypertone Frauen

Methodischer Vergleich und Normwerte

Der bei allen unseren Messungen aufgetretene und durch Aktivitätsverluste des Cr 51 und RIHSA - J 125 bedingte Blutvolumenabfall betrug innerhalb der ersten 40 Min. nach Injektion bei den Männern und Frauen durchschnittlich 4 % im Erythrocytenvolumen und 8 % im Plasmavolumen. - Tabellen 5,7 -. Während von den meisten Autoren auf Angaben dieser Art verzichtet wird, beobachtete BECKER (20) für die gleiche Zeit Abfälle im Erythrocytenvolumen bis zu 5 %, JONES et al. (24) solche von 2 - 3 % und NYLIN und HEDLUND (23) ebenfalls von 3 %. Das Plasmavolumen soll nach MOLLISON (10), VETTER und VEAL (11) innerhalb der ersten 40 Min. um 7 % abfallen. Damit lag der bei uns aufgetretene Aktivitätsschwund durchaus im Rahmen der üblichen Meßmethoden.

Die in der Tabelle 8 angeführten Normalwerte der anderen Autoren wurden nur zum Teil unter gleichen methodischen Bedingungen gefunden wie bei uns. Da außerdem nur in wenigen Fällen zwischen Männern und Frauen getrennt wurde, war zum Vergleich mit unseren Ergebnissen noch eine vorausgehende Auswahl notwendig.

Wegen der großen Zahl der Untersuchungen und der vorgenommenen Geschlechtstrennung haben wir vornehmlich die von WENNESLAND et al. (39,40) angegebenen Normalwerte zum Vergleich herangezogen. Das Blutvolumen wurde hier zwar nur indirekt aus Erythrocytenvolumen und Hämatokrit gemessen, doch da der verwendete Hämatokrit auf Anregung des Autors letztlich mit gleichen Faktoren korrigiert wurde, wie sie sich aus unseren Messungen ergaben, bedeutet diese Tatsache keine wesentliche Verfälschung der vorliegenden Werte.

Unsere Blutvolumenwerte lagen bei den Männern mit 71,6 ccm/kp um 1,8 ccm bzw. mit 2750 ccm/m^2 um 90 ccm und bei den Frauen mit 70,6 ccm/kp um 2,8 ccm bzw. mit 2600 ccm/m^2 um 190 ccm höher. Diese Unterschiede gehen sicher nicht über das Maß der methodisch bedingten Varianzen hinaus, zumal sich die Kollektive in Größe, Gewicht und Konstitutionstyp nicht genau gleichen konnten. Die Streubreite unserer Meßwerte lag sogar noch unter der von WENNESLAND et al. (39,40) angegebenen.

Blutvolumenwerte bei Patienten mit normalem Blutdruck

Autoren	Methode	Zahl der Fällg.	EV	PV	BV	EV/kp	PV/kp	BV/kp	EV/m ²	PV/m ²	BV/m ²
GRAY u. FRANK (61) -1953-	Cr ₂ O ₃ Na ₂ Cr ₂ O ₄	10 ♂♀	20,8 ±508	27,95 ±498	48,12 ±514	39,3 ±5,6	41,1 ±5,6	71,8 ±5,9	-	-	-
MACHMAN et al. (62) -1950-	T ₁ 824 P 32	40 ♂♀	1846	2811	4659	29,3	44,5	74,0	-	-	-
GRAY u. STERL. (26) -1950-	Na ₂ Cr ₂ O ₄	25 ♂♀	2351 ±290	-	-	31,8 ±3,5	-	-	1210 ±120	-	-
GIBSON et al. (63) -1946-	Fe ₅₉	-	2208	-	-	29,7	-	-	1150	-	-
MOLLERIM et al. (10) -1958-	T ₁ 824 Cr 51	25 ♂	2287 ±72	2638 ±99	4925 ±137	32,9 ±1,4	38,0 ±2,0	70,9 ±2,0	-	-	-
MOLLERIM et al. (64) -1958-	T ₁ 824 P 32	131 ♂♀	1845 ±83	2690 ±58	4535 ±95	29,1 ±1,2	42,5 ±1,1	71,6 ±1,4	-	-	-
EISENBERG (10) -1954-	T ₁ 824 Cr 51	20 ♂	-	-	-	27,8 ±3,3	38,6 ±6,4	66,4 ±8,7	-	-	-
SCHREIBER et al. (10) -1953-	J ₁ 31 P 32	-	-	-	-	32,2 ±1,8	42,0 ±1,2	74,2 ±2,1	-	-	-
MENNESLAUD et al. (39) -1959-	Cr 51	201 ♂	1959 ±290	2980 ±330	4930 ±570	26,0 ±4,0	41,8 ±4,6	69,8 ±8,0	1066 ±156	1595 ±176	2661 ±305
MENNESLAUD et al. (40) -1962-	Cr 51	101 ♀	1430 ±177	2550 ±274	3960 ±426	24,0 ±3,0	43,4 ±4,7	67,4 ±7,5	854 ±107	1546 ±160	2400 ±258
BAKER et al. (48) -1957-	J 131	150 ♂♀	-	-	-	-	-	-	-	-	2660
MÜLLER (10) -1962-	T ₁ 824	27 ♂	-	-	-	-	43,9	69,1	-	1030	3570
DAIKOS u. KOUTRAS (32) -1959-	Cr 51	22 ♂♀	-	-	391	-	-	73,1	-	-	-

Ein Blutvolumenvergleich der in einem Kollektiv zusammengefaßten Frauen und Männer ist wegen der zahlenmäßig unterschiedlichen Zusammensetzung sicher nicht ganz unproblematisch. Will man trotzdem die Angaben der anderen Autoren berücksichtigen, so fällt auch hier auf, daß die von uns gefundenen Volumina von 71,1 ccm/kg praktisch identisch sind mit denen der anderen Autoren. (Mittelwert aller in der Tabelle 8 angegebenen Blutvolumina: 70,9 ccm/kg).

Untersuchungsergebnisse im Vergleich zur Literatur.

In der Literatur lassen sich relativ häufig Blutvolumenmessungen an fortgeschrittenen essentiellen Hypertonikern finden: Tabelle 1. Ähnliche Untersuchungen im Stadium der beginnenden Hypertension fehlen dagegen fast ganz.

Die in der Tabelle 1 angeführten Autoren bestimmten das Blutvolumen nur indirekt aus Erythrocyten- oder Plasmavolumen. Da es bei uns aber als Summe von Erythrocyten- und Plasmavolumen gemessen wurde, ergaben sich beim Vergleich gewisse Schwierigkeiten. Außerdem wurde nur in wenigen Fällen zwischen Männern und Frauen getrennt, oder es lagen keine Angaben über genaue Stadieneinteilungen vor, so daß wir uns darauf beschränken mußten, unsere Ergebnisse denen der Literatur nur grob vergleichend gegenüberzustellen.

Während alle Autoren bei der fortgeschrittenen Hypertonie verkleinerte Blutvolumina fanden und damit gewisse Übereinstimmungen mit unseren Werten erkennen ließen, erlaubten die von FINKIELMAN et al. (5) an beginnend essentiellen Hypertonikern vorgenommenen Untersuchungen keine weiteren Rückschlüsse. In den vorliegenden Werten zeigten sich keine, und nach Aufteilung in Geschlechter nur bei den Männern gewisse Parallelen. Die von TIBBLIN (8) angegebenen Plasmavolumenverminderungen bei Patienten mit "leichtem fixiertem" Hypertonus entsprechen zwar ungefähr den von uns gefundenen Volumenverminderungen in der Gruppe der beginnend essentiellen Hypertoniker, doch bleibt eine Gleichsetzung der von uns untersuchten Patienten mit denen von TIBBLIN etwas problematisch. Folglich bedarf es noch weiterer, möglichst umfangreicher Blutvolumenmessungen, vornehmlich an beginnend essentiellen Hypertonikern, um die von uns gefundenen Werte zu stützen.

Deutung und Einordnung der Blutvolumina.

Bei Anwendung des bei kleinen Kollektiven gebräuchlichen FISHER'schen t - Testes (SNEDECOR (65)) zeigten sich bei keiner der untersuchten Gruppen signifikante Volumendifferenzen zur Norm. Da diese fehlende Signifikanz möglicherweise nur durch die relativ geringe Zahl an Patienten in den einzelnen Kollektiven bedingt war, wurden die beschriebenen Untersuchungen an unserer Klinik in größerem Rahmen von MÜLLER (66) fortgesetzt. Dabei zeigte sich dann, daß die in dieser Arbeit aufgezeigten Volumenunterschiede in der angegebenen Größe reproduzierbar, und darüber hinaus voll signifikant waren.

Welche Bedeutung nun der beschriebenen Volumensenkung im Gesamtrahmen der Hypertonie zukommt und wie sie im einzelnen erklärt werden kann, ist noch weitgehend unbekannt. Da sich nach SCHOLER (35) und GAUER (50) 70 - 80 % des Blutvolumens im Niederdrucksystem befinden sollen, wäre an Veränderungen im Bereich der Kapazitätsgefäße zu denken. Dafür liegen nur wenige direkte Hinweise anderer Autoren vor. Berücksichtigt man aber die fingerplethysmographischen Untersuchungen von CALIVA (51) und Messungen des statischen Unterarmdruckes von ANDERSON (52) und LANARI (53), so deuten auch deren Aussagen auf veränderte Venenkontraktionszustände zum mindesten in bestimmten Gefäßgebieten hin.

Wie eine Blutvolumensenkung im einzelnen entstehen kann, wird in der Literatur unterschiedlich erklärt. CHANSTON (54) und ROCHLIN (6) nehmen gewisse Flüssigkeitsverschiebungen zwischen Gefäßen und Interstitium an. Da eine daraus resultierende Vergrößerung des extravasalen Volumens aber bisher weder bestätigt noch abgelehnt werden konnte, muß vornehmlich auf die von GAUER, HENRY und REEVE; NONIDEZ und PAINTAL (50) beschriebenen Volumenrezeptoren im Herzen verwiesen werden. Über die Niere bzw. die Hormone Adiuretin und Aldosteron sollen sie regulierend auf das Plasmavolumen und damit auch auf das Blutvolumen wirken.

Wie aus den Abb. 10,11 hervorgeht, scheint auch bei unseren Hypertonikern die Senkung im Blutvolumen hauptsächlich durch ein vermindertes Plasmavolumen bedingt gewesen zu sein. Dennoch kann eine Veränderung im Erythrocytenvolumen nicht völlig ausgeschlossen werden. Bestanden die leicht erhöhten Hämatokritwerte nämlich schon vor der Hypertonie und wurden nicht erst durch sie hervorgerufen, so könnten die normal gefundenen Erythrocytenvolumina auch Ausdruck einer erfolgten Volumenabnahme sein. Da für derartige Verschiebungen im Erythrocytenvolumen keine Literaturangaben vorliegen, könnte man das bei unseren Hypertonikern verkleinerte Plasmavolumen durchaus als Versuch der Anpassung an veränderte Füllungszustände im Herzen ansehen, um das durch erhöhte Kontraktionszustände der Kapazitätsgefäße (CALIVA (51), ANDERSON (52), LANARI (53)) gestörte Verhältnis zwischen Gefäßweite und Volumen wieder auszugleichen.

Deutung des Quotienten aus Körper- und Venenhämatokrit.

Wie schon erwähnt, gibt der Quotient aus Körper- und Venenhämatokrit Aufschluß über die Blutzusammensetzung in der Endstrombahn. Ist der kapillare Hämatokrit niedrig, so wird der Quotient absinken; ist er hoch, so steigt der Faktor an.

Die Menge der in der Endstrombahn vorhandenen Erythrocyten wird im wesentlichen bestimmt durch:

- a) Den Grad der Kapillarisierung,
- b) das Lumen der Arteriolen.

Ein unterschiedlicher Quotient bei trainierten und untrainierten Menschen, sowie innerhalb der Geschlechter ist vor allem durch die verschiedene Zahl der Kapillaren bedingt. Bei annähernd gleicher Ausbildung der Endstrombahn, wie sie bei unseren Kollektiven im allgemeinen vorausgesetzt wurde, kann ein abgesunkener Quotient also nur durch eine unterschiedliche Weitstellung der kleinen Gefäße hervorgerufen sein.

Da der periphere Widerstand bei den meisten beginnenden Hypertonikern normal gefunden wurde (WIDIONSKI et al. (55), ROWE et al. (56), BELLO et al. (57), ULRYCH et al. (58), EICH et al. (59)), und lediglich im venösen Gebiet eine Verengung der Endstrombahn angenommen werden kann, dürften sich in diesem Hochdruckstadium nur geringfügige Veränderungen des Quotienten, ähnlich denen in unseren Untersuchungen ergeben. Nimmt dagegen der periphere Widerstand und damit der Kontraktionszustand der arteriellen Gefäße zu, so müßte der Quotient deutlich absinken, wie es bei unseren fortgeschrittenen Hypertonikern auch zu erkennen war.

Z u s a m m e n f a s s u n g

In der vorliegenden Arbeit wurde das Blutvolumen als Summe von Erythrocyten- und Plasmavolumen mit Hilfe von Cr 51 und J 125 - Humanalbumin an 23 Hypertonikern und 21 Normotonikern gemessen.

Während das Erythrocytenvolumen in den verschiedenen Stadien der Hypertonie weitgehend normal gefunden wurde, zeigten sich deutlich verkleinerte Plasmavolumina. Das Blutvolumen lag um 7,3 % bei den beginnenden Hypertonikern, und um 11,4 % (♀) bzw. 9,6 % (♂) bei den fortgeschrittenen Hypertonikern unter der Norm. Die Differenz zwischen dem Körper- und Venenhämatokrit war bei den hypertonen Männern mit 3,7 % und bei den hypertonen Frauen mit 7,7 % größer als bei den Normalkollektiven. Der venöse Hämatokrit der hypertonen Männer stieg um 9 % und der Körperhämatokrit um 7 % an. Diese Richtung konnte bei den hypertonen Frauen nur indirekt gezeigt werden.

Unter Berücksichtigung der das Blutvolumen regulierenden Mechanismen ließen sich die gegenüber der Norm verminderten Werte am ehesten als Selbstregulation auf erhöhte Kontraktionszustände im Niederdrucksystem erklären.

L i t e r a t u r a n g a b e n

- (1) WOLLHEIM, E.:
Hämodynamik und Organdurchblutung beim Hochdruck
in HEILMEYER L. und H.J. HOLTMEIER,
Hochdruckforschung
Georg Thieme Verlag: Stuttgart 1965 S. 136
- (2) SCHNEIDER, K.W.:
Zur Frage der Plethora und Hypertonie bei
Amputierten.
Klin. Wschr. 31 : 697 1953
- (3) SCHNEIDER, K.W.:
Untersuchungen über die Hämodynamik beim
apoplektischen Insult.
Zeitschr. f. Klin. Med. 154 : 525 1957
- (4) RUSZNYAK, S.:
Untersuchungen zur Frage der Gesamtblutmenge unter
normalen und pathologischen Verhältnissen.
Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 158 : 98 1928
- (5) FINKIELMAN, S., M. WORCEL, A. AGREST:
Hemodynamic patterns in essential hypertension.
Circulation 31 : 356 1965
- (6) ROCHLIN, D.B., T.E. SHOHL, and W.S. BLAKEMORE:
Blood-volume changes, associated with essential
hypertension.
Surg. Gyn. Obst. 111 : 569 1960
- (7) WALSER, M., B.J. DUFFY, and H.W. GRIFFITH:
Body fluids in hypertension and mild heart failure.
J. A. M. A. 160 : 858 1956
- (8) TIBBLIN, G., S.E. BERGENTZ, J. BJURE, and L.WILHELMSSEN:
Hematocrit, plasma protein, plasma volume, and
viscosity in early hypertensive disease.
Am Heart J. 72 : 165 1966
- (9) HUFF, R.L.T., and D.D. FELLER:
Relation of circulating red cell volume to body
density and obesity.
J. clin. Invest. 35 : 1 1956
- (10) HEGGLIN, R. und W. RUTISHAUSER:
Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoff-
verdünnungsmethode.
Georg Thieme Verlag: Stuttgart 1962 S. 77 f.

- (11) VETTER, H., und N. VEAL:
Radioisotopentechnik in der klinischen Forschung
und Diagnostik.
Urban & Schwarzenberg: Berlin - München 1960
- (12) CHAPLIN, H., P.L. MOLLISON, and H.VETTER:
The body venous hematocrit ratio, its constancy over
a wide hematocrit range.
J. clin. Invest. 32 : 1309 1953
- (13) WOLLHEIM, E. und J. MOELLER:
Handbuch der Inneren Medizin;
Bd. IX Teil 5, Herz - Kreislauf; Hypertonie-Hypotonie.
Springer Verlag: Berlin - Göttingen 1960
- (14) GRAY, S.J., and K. STERLING:
Determination of circulating red cell volume
by Cr 51
Science 112 : 179 1950
- (15) SELTZER, R.A., J.G. KERBIKES, E.V. SAENGER,
and D.H. MYERS:
Radiation exposure from radioiodine
Radiology 82 : 486 1964
- (16) MYERS, W.G., and J.G. VANDERLEEDEN:
Radioiodine 125
J. Nucl. Med. 1 : 149 1960
- (17) WOOD, G.A.:
Simultaneous plasma- and red- cell- volume-
determinations, using Cr 51 tagged red cells and
J 125 labeled albumin.
J. Nucl. Med. 4 : 433 1965
- (18) DOERING, P.:
Methodik und Ergebnisse der simultanen Bestimmung
von Plasma und Erythrocytenvolumen mit Radiojod-
Albumin und Cr 51 markierten Erythrocyten.
Deutscher Röntgenkongress 1963 Teil A S. 272
Georg Thieme Verlag: Stuttgart 1964
- (19) SMALL, W.J., and M.C. VERLOOP:
Determination of the blood volume using Cr 51;
modifications of the original technique.
J. Lab. clin. Med. 47 : 255 1956
- (20) BECKER, G.:
Persönliche Mitteilung 1965
- (21) GRAY, S.J., and K. STERLING:
The tagging of red cells and plasma proteins
with Cr 51.
J. clin. Invest. 29 : 1614 1950

- (22) SCHMIDT, H.A.E. und G. HOFFMANN:
Die Bedeutung von Ödemen für die Bestimmung
des Blutvolumens.
Radioisotope in Klinik u. Forschung Bd. 4
S. 247 1959
- (23) NYLIN, G., and S. HEDLUND:
Determination of the blood volume in man by
means of Cr 51.
Cardiologica 31 : 1 1958
- (24) JONES, N.F., W.F. CLAPHAM, M.A. BARRACLOUGH,
and I.H. MILLS:
Blood volume, total body water and aldosteron
excretion in essential hypertension.
Clin. Science 26 : 307 1957
- (25) COOPER, M., and C.A. OWEN:
Labeling human erythrocytes with Cr 51.
J. of Lab. clin. Med. 47 : 65 1956
- (26) STERLING, K., and S.J. GRAY:
Determination of the circulating red cell
volume in man by Cr 51.
J. clin. Invest. 29 : 1614 1950
- (27) WASER, P.G.:
Kreislaufdiagnostik mit Hilfe radioaktiver
Isotope.
Bd. II S. 495, künstliche radioaktive Isotope
in Physiologie, Diagnostik und Therapie,
Springer Verlag: Berlin - Göttingen 1961
- (28) DOCUMENTA GEIGY:
Wissenschaftliche Tabellen.
6. Aufl. Eigenverlag: Basel 1962 S. 235, 596.
- (29) REININGER, E.J., and L.A. SAPIRSTEIN:
Effect of digestion on distribution of blood
flow in the rat.
Science 126 : 1176 1957
- (30) REILLY, W.A., R.M. FRENCH, F.Y.K. LAU,
K.G. SCOTT, and W.E. WHITE:
Whole blood volume determination by Cr 51,
comparative studies of normal and congestive
heart failure patients.
Circulation 9 : 571 1954
- (31) UHLINGER, A. und A. BUHLMANN:
Das Verhalten des Blutvolumens während
kurzfristiger körperlicher Arbeit.
Cardiologica 38 : 357 1961

- (32) DAIKOS, G.K., und D.A. KOUTRAS:
Radiochrom zur Bestimmung der Blutvolumen-
veränderungen.
Schweizer Med. Woch. Bd.II S.1108 1959
- (33) BAKER, C.A., and H.D. WYCOFF:
Time concentration curves and dilution spaces
of T 1824 and J 131 labeled proteins.
Am. J. Physiol. 201 : 1159 1961
- (34) HLAD, C.J., and R. TANZ:
An analysis of technicolor errors in
radioalbumin blood volume methodes and
representation of a modified technique.
J. Lab. clin. Med. 52 : 289 1958
- (35) SCHOLER, H.:
Fundamental considerations on blood volume;
physiologic and clinical aspects.
Am Heart J. 69 : 701 1965
- (36) PRICE, P.B.:
Blood volume in health and disease.
J. A. M. A. 145 : 781 1951
- (37) TAYLOR, H.L., L. ERICKSON, A. HENSCHER, and
A. HEYS:
The effekt of bed rest on the blood volume of
normal young men.
Am. J. Physiol. 144 : 227 1945
- (38) SJÖSTRAND, T.:
Blutverteilung und Regulation des Blutvolumens.
Klin. Wschr. 34 : 561 1956
- (39) WENNESLAND, R., E. BROWN, J. HOPPER, J.L. HODGES,
O.E. GUTTENTAG, K.G. SCOTT, I.N. TUCKER, and
B. BRADLY:
Red cell, plasma and blood volume in healthy men
measured by radiochromium cell tagging and hematocrit.
J. clin. Invest. 38 : 1065 1959
- (40) BROWN, E., J. HOPPE, L. HODGES, B. BRADLY,
R. WENNESLAND, and H. JAMAUCHI:
Red cell, plasma and blood volume in healthy women
measured by Cr 51 labeling and hematocrit.
J. clin. Invest. 41 : 2182 1962
- (41) FREUDENBERG, K.:
Grundriß der medizinischen Statistik.
Schattauer Verlag: Stuttgart 1962
HASELOFF, O.W. und H. HOFFMANN:
Lehrbuch der Statistik für Naturwissenschaftler,
Mediziner und Psychologen.
De-Gruyter Verlag: Berlin 1965

- (42) COHN, J.E., and N.W. SHOCK:
Blood volume-studies in middle aged and
elderly males.
Am. J. Med. Science 217 : 388 1949
- (43) SKLAROFF, D.M.:
Isotopic determination of blood volume in the
normal aged.
Am. J. Röntgenology 75 : 1082 1956
- (44) BÜHLAU, V. und J. KNOBLOCH:
Blutmenge und Lebensalter.
Zeitschr. für Altersforschung 5 : 302 1951
- (45) BÖRNER, W., H. BRACHARZ und J. SCHRÖDER:
Über zirkulierendes Plasmavolumen, Kreislaufzeit
und Durchmischungsgeschwindigkeiten von i.v.
injiziertem J 131-Albumin bei gesunden alten Männern.
Verhandl. dtsh. Gesellsch. Kreislauff.
Bd. 24 : 235 1958
- (46) SMITH, R.H.:
Normal blood volume in men and women over sixty
years of age determined by a modified Cr 51 methode.
Anesthesiology 19 : 752 1958
- (47) STRANDELL, T.:
Total hemoglobin, blood volume and hemoglobin
concentration at rest and circulatory adaptation
during exercise in relation to some anthropometric
data in old men.
Acta med. Scand. 176 : 219 1964
- (48) BAKER, R.J., D.D. KOZOLL, and K.A. MEYER:
The use of surface area as a basis of establishing
bloodvolume.
Surg. Gyn. Obst. 104 : 183 1957
- (49) SCHRÖDER, J., B.BÖRNER und R. QUALO:
Über die Abhängigkeit der zirkulierenden Blutmenge
von der Körperzusammensetzung.
Zeitschr. f. Kreislaufforschung Bd. 47 : 714 1958
- (50) GAUER, O.H., and I.P. HENRY:
Circulatory basis of fluid volume control.
Physiol. Reviews 43 : 423 1963
- (51) CALIVA, F.S., R.J. NAPODAMO, R.M. STAFFORD,
W. LOFTUS, and R.H. LYONS:
Digital hemodynamics in the normotensive and
hypertensive states.
Circulation 28 : 415 1963
- (52) ANDERSON, R.M.:
Intrinsic blood pressure.
Circulation 9 : 641 1954

- (53) LANARI, A.B., B. BROMBERGER-BARNEA, and E. ATTINGER:
Asystolic gradient, intrinsic blood pressure and critical closing pressure in the human forearm.
J. appl. Physiol. 9 : 69 1956
- (54) CRANSTON, W.I.:
Diurnal variations in plasma volume in normal and hypertensive subjects.
Am Heart J. 68 : 427 1964
- (55) WIDIONSKY, J., M.H. FEJFARORAAND, and Z. FEJFAR:
Changes in cardiac output in hypertensive disease.
Cardiologica 31 : 381 1958
- (56) ROWE, G.G., CASTILLO, G.M. MAXWELL, and C.W. CRUMPTON:
A hemodynamic study of hypertension including observations on coronary blood flow.
Am. J. intern. Med. 54 : 405 1961
- (57) BELLO, C.T., R.W. SEVY, and C. HARAKAL:
Varying hemodynamic patterns in essential hypertension.
Am. J. Med. Science 250 : 24 1965
- (58) ULRYCH, M., J. HOFMAN, and Z. HEJL:
Cardiac and renal hyperresponsiveness to acute plasma volume expansion in hypertension.
Am. Heart J. 68 : 193 1964
- (59) EICH, R.H., R.J. PETERS, R.R. CUDDY, H. SMULYAN, and R.H. LYONS:
The hemodynamics in labile hypertension.
Am. Heart J. 63 : 188 1962
- (60) LANDOIS-ROSEMANN, H.U.:
Lehrbuch der Physiologie des Menschen.
28. Aufl. Bd. I S. 125 Urban & Schwarzenberg
Verlag Berlin - München 1960
- (61) FRANK, H., and S.J. GRAY:
The determination of plasmavolume in man with Cr51 Cl₃.
J. clin. Invest. 32 : 991 1953
- (62) NACHMAN, H.M., G.W. JAMUS, J.W. MOORE, and E.I. EVANS:
A comparative study of red cell volume in human subjekts with P 32 tagged red cells and T 1824.
J. clin. Invest. 2 : 258 1950
- (63) GIBSON, J.G., S. WEISS, and R.D. EVANS:
The measurement of the circulating red cell volume by means of two radioactive isotopes of iron.
J. clin. Invest. 25 : 616 1946

- (64) WOLLHEIM, E., G. BECKER und K.W. SCHNEIDER:
Die Bestimmung der aktiven Blutmenge mittels
T 1824, P 32 und Cr 51.
Klin. Wschr. 36 : 800 1958
- (65) SNEDECOR, G.W.:
Statistical methods.
Iowa State College Press; 4. edition S. 82 1946
- (66) MÜLLER, B.:
Das Blutvolumen bei essentieller und renovasculärer
Hypertonie.
Dissertation (in Vorbereitung).

T a b e l l e n a n h a n g
=====

Klinische Daten der untersuchten Hypertoniker,
sowie deren genaue Meßergebnisse
und statische Auswertung.

Tabelle 9

Klinische Daten der Männer mit beginn. essent. Hypertonie.

List. Nr.	Name	Hochdr. bekannt seit	RR bei Aufnahme	Röntgen-thorax	EKG	Augen-hinter-grund	i. v. Pyelo-gramm	Arterio-graphie	Kreatinin mg. %	Urin	Diagnose
21)	W.D.	1965	150/90	-	Normalkonfiguriertes, keine Zeichen f. Lks.hypertrophie.	Indiff. Typ, keine Zeichen f. Lks.hypertrophie.	o.B.	-	0,92	o.B.	Beginnende essentielle Hypertonie
61)	H.S.	1957, 160/?	155/110	140/100	Normalkonfiguriertes, nicht lks.betontes Herz.	Beginn. Linkstyp, keine Zeichen f. Lks.hypertrophie.	o.B.	o.B.	0,90	Vereinzelte Leukocyten, sonst o.B.	Beginnende essentielle Hypertonie
72)	I.B.	1964, 165/?	150/100	150/80	Normalkonfiguriertes, lks.betontes Herz.	Beginn. Steiltyp, keine Zeichen f. Lks.hypertrophie.	Fundus hypertonicus	o.B.	0,85	Vereinzelte Leukocyten, sonst o.B.	Beginnende essentielle Hypertonie
77)	P.S.	1965, 180/?	160/80	145/80	Lks. betontes Herz in noch normalen Grenzen.	Keine eindeutigen Zeichen f. Lks.hypertrophie.	o.B.	o.B.	0,75	o.B.	Beginnende essentielle Hypertonie
78)	M.B.	1965, 210/?	160/85	140/80	Lks. betontes Herz, normal konfiguriert.	Voltage-Hinweis f. Lks.hypertrophie.	o.B.	o.B.	0,83	Vereinzelte Leukocyten, sonst o.B.	Beginnende essentielle Hypertonie
80)	L.S.	1965	150/95	140/80	Lks. verbreitetes Herz, unauffälliges oberes Gefäßband.	Steiltyp, kein sicheres Zeichen f. Lks.hypertrophie.	o.B.	o.B.	0,82	o.B.	Beginnende essentielle Hypertonie
85)	D.W.	1965, 170/95	170/90	150/105	Gering links verbreitetes Herz.	Steiltyp, kein Zeichen für Lks.hypertrophie.	o.B.	o.B.	0,83	o.B.	Beginnende essentielle Hypertonie

Klinische Daten der Männer mit fortgeschrittenen essenti. Hypertonie.

List. Nr.	Name	Hochdr. RR bei bekanntem Auf- seil	RR sta- tionär	Röntgen- thorax	EKG	Augen- hinter- grund	1.v. Pyelo- gramm	Arterio- graphie	Krea- tinin mg %	Urin	Diagnose
44)	E.L.	1964 180/95	215/125 205/125	Linksbedontes Herz mit ver- stärkter Taille	Stelltyp, keine Zeichen für Linkshypertro- phie.	Beginn. Retinopa- thie an- gioplast.	o.B.	-	0,98	o.B.	Fortgeschrit- tene essenti- elle Hyper- tonie.
62)	J.B.	1958	225/125 190/120	Linksbedontes Aortenkonfi- kuriertes Herz.	Indifferenztyp, Linkshypertro- phie.	Beginn. Fundus hyperto- nicus.	o.B.	Atheromatöse Plaquesbildung im Abgang der Nierenarterien.	0,85	o.B.	Fortgeschrit- tene essenti- elle Hyper- tonie.
64)	K.H.	1956 190/7	180/110 170/100	Linksbedontes Herz, Aorten- atheromatöse.	Linkstyp, keine Zeichen für Linkshypertro- phie.	Beginn. Fundus hyperto- nicus.	o.B.	Aortenathero- matöse.	1,15	Verzerrte Erythrocyten u. Leukozyt.	Fortgeschrit- tene essenti- elle Hyper- tonie.
68)	O.O.	1965 240/7	200/125 200/120	Linksverbreit- tes Herz, schattendend- te Aorta.	Pathologischer Linkstyp.	Beginn. Fundus hyperto- nicus.	Pyelone- phritische Veränderun- gen beider Nieren.	-	1,14	o.B.	Fortgeschrit- tene essenti- elle Hyper- tonie.
28)	W.N.	1956 170/90	260/170 250/140	Linksverbreit- tes Herz.	Pathologischer Linkstyp.	Beginn. Retinopa- thie an- gioplast.	Links feh- lende Aus- streuung d. re. Nierenarterie. Starke Arterioskler.	Okklusion d. lk. Nierenarterie, Stenose d. re. Nierenarterie.	1,38	Kiesel: 0,80/00	Fortgeschrit- tene essenti- elle Hyper- tonie.
70)	H.B.	1956 180/7	240/120 220/115	Linksverbreit- tes Herz, schattendend- te Aorta.	Linkstyp, Volage - Hin- weis auf Links- hypertrophie.	Retino- pathia angio- epastiva	o.B.	Okklusion d. lk. Nierenarterie, Schumpfeniere lk. Starke Ar- teriosklerose.	1,35	o.B.	Fortgeschrit- tene essenti- elle Hyper- tonie.
71)	G.D.	1965 180/7	220/115 180/100	Linksverbreit- tes Herz.	1. Steigung d. Erregungs- rückbildung. Alter Infarkt.	Beginn. Fundus hyperto- nicus.	Intersti- tielle Ne- phritie re. Sonst o.B.	Atheromatöse d. iliacalgefäße, Nierenarterien- stenose links	1,22	Leukozyten u. Hyaline Zylinder, Eiwassig, 2/00	Fortgeschrit- tene essenti- elle Hyper- tonie.
88)	J.K.	1963 180/110	180/120 170/100	Normalkonfi- kuriertes Herz.	Stelltyp, keine Zeichen für Linkshypertro- phie.	Beginn. Fundus hyperto- nicus.	o.B.	o.B.	0,82	o.B.	Fortgeschrit- tene essenti- elle Hyper- tonie.
89)	H.Z.	1961 200/7	180/100 170/100	Linksbedont- tes Herz.	Keine Zeichen für Linkshypertro- phie.	o.B.	o.B.	o.B.	0,68	o.B.	Fortgeschrit- tene essenti- elle Hyper- tonie.

Tabelle 11

Klinische Daten der Frauen mit fortgeschr. essent. Hypertonie.

List. Name	Hochdr. RR bei bekannter Aufnahme seit	RR stationär	Röntgen-thorax	EKG	Augen-hintergrund	i. v. Pyelogramm	Arteriographie	Kreatinin mg. %	Urin	Diagnose
55) B.L. 1960 ♀ 180/?	195/100	150/90	Linksбетонiertes Aortenherz Aortenatheromatose.	Überdrehter Linkstyp. Linksypertrophie.	Beginn. Fundus hypertonicus	o.B.	Ausgeprägte Arteriosklerose d. Aorta abd.	1,07	Einige Leuko-cyten, o.B. sonst o.B.	Fortgeschrittene essentielle Hypertonie.
69) C.S. 1963 ♀ 180/?	185/100	170/90	Normalkonfiguriertes Herz.	Beginnender Linkstyp. keine Zeichen f. Linkshypertrophie	o.B.	o.B.	-	0,86	Vereinzelte Leuko-cyten, sonst o.B.	Fortgeschrittene essentielle Hypertonie.
75) R.I. 1956 ♀ 240/?	200/120	190/120	Normalkonfiguriertes Herz.	Indifferenztyp, keine Zeichen f. Linkshypertrophie.	o.B.	Technisch nicht verwertbar.	Stenose d. lk. Nierenarterie, hochgr. Arterioskler.	0,95	o.B.	Fortgeschrittene essentielle Hypertonie.
90) G.R. 1949 ♀	170/100	160/100	Linksбетонiertes Herz.	Linkstyp, keine sicheren Zeichen f. Linkshypertrophie.	Beginn. Fundus hypertonicus.	o.B.	o.B.	0,84	o.B.	Fortgeschrittene essentielle Hypertonie.
87) H.S. 1965 ♀	180/130	180/130	Linksбетонiertes Herz.	Keine sicheren Zeichen für Linkshypertrophie.	Beginn. Fundus hypertonicus.	o.B.	o.B.	0,65	o.B.	Fortgeschrittene essentielle Hypertonie.
45) L.E. 1962 ♀ 270/?	230/160	180/120	Aortenkonfiguriertes Herz.	Voltagehinweis für Linkshypertrophie.	Beginn. Fundus hypertonicus.	Rechts etwas plumpes Nierenbecken, sonst o.B.	Rechts geringe Reduktion des Luarterialdruckes, mien d.A. renal.	0,82	o.B.	Fortgeschrittene essentielle Hypertonie.
81) U.L. 1958 ♀ 220/?	230/140	230/120	Normalkonfiguriertes Herz	Voltagehinweis für Linkshypertrophie.	Fundus hypertonicus.	o.B.	Rechts geringe Einkengung der A. renalis	0,94	o.B.	Fortgeschrittene essentielle Hypertonie.

Tabelle 12

Normotone Männer

List. Nr.	Alter	RR	Größe	Ge- wicht	Oper- fl.	HKT venös	Faktor	HKT Körp.	Cr 5l Abfall
23	60	130/70	1,60	73,0	1,76	39,0	0,970	37,8	260
36	43	120/80	1,72	77,3	1,90	45,1	0,949	42,8	250
37	61	135/80	1,69	71,0	1,81	40,9	0,818	33,4	35
47	55	120/70	1,62	61,0	1,64	40,4	0,902	36,4	50
56	61	140/70	1,61	75,0	1,78	45,6	0,910	41,5	80
58	67	140/80	1,72	73,5	1,85	38,5	0,885	34,1	28
66	24	125/75	1,83	77,0	1,98	45,6	0,910	41,5	175
74	20	120/80	1,80	64,0	1,81	42,4	0,856	36,2	44
76	23	110/70	1,76	71,0	1,86	39,5	0,900	35,6	10
82	25	120/80	1,80	66,0	1,83	41,4	0,884	36,5	80
83	21	120/70	1,75	65,5	1,79	40,9	0,898	36,7	75
84	66	120/80	1,66	63,3	1,70	45,6	0,957	43,6	55
43,8		125/75	1,71	69,8	1,81	42,1	0,904	38,0	95
						$\pm 2,6$	$\pm 0,041$	$\pm 3,3$	

List. Nr.	J 125 Abfall	EV	PV	BV	EV/kp	PV/kp	BV/kp	EV/m ²	PV/m ²	BV/m ²
23	470	1790	2900	4690	24,6	39,7	64,3	1018	1664	2682
36	345	2220	2960	5180	28,8	38,3	67,1	1168	1560	2730
37	135	1800	3580	5380	25,4	50,4	75,8	994	1976	2970
47	250	1465	2560	4025	24,0	42,0	66,0	890	1560	2450
56	80	1740	2440	4180	23,2	32,5	55,7	978	1372	2350
58	300	1692	3300	4992	23,1	44,9	68,0	920	1780	2700
66	190	2205	3190	5455	29,4	41,5	70,9	1140	1610	2750
74	220	1895	3320	5215	29,6	51,8	81,4	1045	1835	2880
76	250	1960	3540	5500	27,6	49,9	77,5	1055	1905	2960
82	220	1890	3290	5180	28,6	49,8	78,4	1030	1800	2830
83	410	1810	3110	4920	27,8	47,8	75,6	1015	1735	2750
84	300	2200	2840	5040	34,8	44,8	79,6	1295	1670	2965
204		1895	3085	4980	27,2	44,4	71,6	1045	1705	2750
		± 227	± 343	± 451	$\pm 3,3$	$\pm 5,6$	$\pm 7,3$	± 106	± 161	± 187

Tabelle 13

Normotone Frauen

List. Nr.	Alter	RR	Größe	Ge- wicht	Ober- fl.	HKT venös	Faktor	HKT Körp.	Cr 51 Abfall
24	22	130/80	1,65	66,0	1,73	41,8	0,890	37,2	43
25	56	140/80	1,61	81,0	1,85	38,6	1,020	39,2	35
31	27	120/70	1,75	69,0	1,83	33,7	1,112	37,8	260
32	25	120/80	1,73	65,0	1,77	39,5	0,900	35,6	263
27	66	130/70	1,57	51,5	1,50	42,3	0,905	38,3	70
42	47	120/60	1,59	51,2	1,51	38,6	1,050	39,5	333
54	42	130/80	1,61	69,0	1,72	38,5	0,901	34,7	93
57	43	140/80	1,57	55,0	1,54	37,7	0,923	34,8	140
65	29	120/80	1,64	51,0	1,54	40,9	0,955	39,0	190
	39,7	128/76	1,64	62,0	1,67	39,1	0,962	37,3	158
						$\pm 2,4$	$\pm 0,075$	$\pm 1,8$	

List. J	125	EV	PV	BV	EV/kp	PV/kp	BV/kp	EV/m ²	PV/m ²	BV/m ²
Nr.	Abfall									
24	315	1483	2505	3988	22,5	37,9	60,3	857	1448	2305
25	270	2150	3335	5485	26,6	41,2	67,8	1160	1800	2960
31	265	1820	3030	4850	26,4	43,9	70,3	995	1654	2649
32	55	1860	3375	5235	28,6	52,0	80,6	1050	1900	2950
27	255	1410	2280	3690	27,4	44,2	71,6	940	1520	2460
42	270	1730	2540	4270	33,8	49,6	83,4	1145	1680	2825
54	125	1395	2625	4020	20,2	38,1	58,3	811	1526	2337
57	160	1195	2240	3435	21,7	40,7	62,4	775	1455	2230
65	180	1600	2500	4100	31,4	49,0	80,4	1040	1620	2660
	211	1630	2720	4350	26,5	44,1	70,6	975	1625	2600
		±271	±403	±656	±4,2	±4,8	±8,9	±131	±146	±273

Tabelle 14

Beginnend essentiell hypertone Männer

List. Nr.	Alter	RR	Größe	Ge- wicht	Ober- fl.	HKT venös	Faktor	HKT	Cr 51 Körp.Abfall
21	21	150/ 90	1,77	77,0	1,94	40,5	0,891	36,1	70
61	39	150/110	1,74	73,0	1,88	47,5	0,937	44,5	97
72	27	150/100	1,78	83,0	2,01	45,1	0,918	41,4	80
77	21	160/ 80	1,70	98,0	2,08	48,0	0,870	41,7	35
78	27	160/ 85	1,78	94,0	2,12	44,2	0,886	39,2	60
80	28	150/ 95	1,66	63,0	1,70	48,0	0,856	41,1	50
85	23	150/105	1,78	66,0	1,82	49,9	0,926	46,1	70
	26,6	153/ 95	1,74	79,1	1,93	46,2	0,898	41,4	66
						$\pm 2,9$	$\pm 0,029$	$\pm 3,0$	

List. Nr.	J 125 Abfall	EV	PV	BV	EV/kp	PV/kp	BV/kp	EV/m ²	PV/m ²	BV/m ²
21	190	1905	3370	5275	24,7	43,8	68,5	983	1740	2723
61	285	2175	2705	4880	29,8	37,0	66,8	1156	1440	2596
72	65	2265	3210	5475	27,3	38,7	66,0	1130	1590	2720
77	620	2290	3180	5470	23,4	32,4	55,8	1100	1530	2630
78	220	2150	3340	5490	22,9	35,5	58,4	1015	1575	2590
80	100	1820	2610	4430	29,2	41,8	71,0	1070	1535	2605
85	240	2065	2400	4465	31,3	36,4	67,7	1130	1320	2450
	246	2096	2974	5069	26,9	37,9	64,9	1083	1533	2616
		± 164	± 363	± 345	$\pm 3,1$	$\pm 3,6$	$\pm 5,2$	± 60	± 121	± 86

Tabelle 15

Fortgeschritten essentiell hypertone Männer

List. Nr.	Alter	RR	Größe	Ge- wicht	Ober- fl.	HKT venös	Faktor	HKT Körp.	Cr 51 Abfall
44	51	205/125	1,79	74,5	1,93	47,9	0,880	42,0	115
68	54	210/130	1,64	69,0	1,75	42,8	0,845	36,2	20
62	55	190/120	1,64	75,0	1,82	42,3	0,858	36,2	97
64	51	180/100	1,77	83,1	2,01	48,8	0,870	42,4	50
88	35	180/100	1,78	75,5	1,93	48,5	0,882	42,7	90
89	42	170/100	1,80	89,5	2,09	47,2	0,849	40,0	20
28	61	250/140	1,72	76,0	1,88	46,1	0,909	41,9	188
70	58	245/120	1,65	85,3	1,93	44,7	0,950	42,5	90
71	46	180/110	1,75	88,3	2,04	46,5	0,871	40,5	60
50,3	201/105	1,73	79,6	1,94	46,1	0,879	40,5	81	
						$\pm 2,2$	$\pm 0,031$	$\pm 2,5$	

List. J	125	EV	PV	BV	EV/kp	PV/kp	BV/kp	EV/m ²	PV/m ²	BV/m ²
Nr.	Abfall									
44	280	2160	2960	5120	28,9	39,7	68,6	1120	1530	2650
68	185	1690	2980	4670	24,5	43,2	67,7	965	1700	2665
62	260	1790	3160	4950	23,9	42,1	66,0	990	1730	2720
64	340	2390	3230	5620	28,8	38,8	67,6	1190	1600	2790
88	290	2130	2850	4980	28,2	37,8	66,0	1105	1475	2580
89	80	2160	3240	5400	24,1	36,1	60,2	1035	1550	2585
28	650	1667	2310	3977	21,9	30,4	52,3	890	1230	2120
70	260	2120	2860	4980	24,9	33,6	58,5	1105	1475	2580
71	200	2020	2970	4990	22,9	33,6	56,6	995	1455	2450
	283	2014	2951	4965	25,3	37,3	62,6	1044	1527	2571
		±232	±256	±435	±2,5	±4,0	±5,5	± 88	±140	±184

Tabelle 16

Fortgeschritten essentiell hypertone Frauen

=====

List. Nr.	Alter	RR	Größe	Ge- wicht	Ober- fl.	HKT venös	Faktor	HKT Körp.	Cr 51 Abfall
45	44	230/160	1,64	73,0	1,79	36,7	0,989	36,3	10
55	68	200/100	1,58	58,0	1,58	38,0	0,962	36,5	156
69	53	185/100	1,62	63,0	1,66	40,0	0,888	35,5	30
75	45	160/125	1,52	58,0	1,55	39,6	0,831	32,9	50
81	43	230/140	1,65	68,0	1,75	44,3	0,876	38,8	55
87	38	180/130	1,60	68,0	1,71	42,3	0,845	35,8	60
90	46	170/100	1,61	71,0	1,75	35,2	0,827	29,1	85
48,1	194/122	1,60	65,6	1,68	39,4	0,888	35,0	63	
						$\pm 3,0$	$\pm 0,059$	$\pm 2,9$	

List. Nr.	J 125 Abfall	EV	PV	BV	EV/kp	PV/kp	BV/kp	EV/m ²	PV/m ²	BV/m ²
45	185	1540	2695	4235	21,1	36,9	58,0	865	1505	2370
55	140	1390	2410	3800	24,0	41,5	65,5	880	1525	2405
69	190	1380	2510	3890	21,9	39,8	61,7	830	1510	2340
75	140	1150	2360	3510	19,9	40,7	60,6	750	1520	2270
81	150	1455	2290	3745	21,4	33,7	55,1	830	1310	2140
87	200	1580	2850	4430	23,3	41,9	65,2	925	1665	2590
90	210	1230	2990	4220	17,3	42,1	59,4	702	1710	2412
174	1389	2586	3976	21,3	39,5	60,8	826	1535	2361	
		± 145	± 245	± 303	$\pm 2,1$	$\pm 2,9$	$\pm 3,5$	± 71	± 120	± 128

D a n k s a g u n g

An dieser Stelle ist es mir eine angenehme Pflicht, mich bei Herrn Prof. Dr. Max Schwab für die Themenstellung, die Möglichkeit, meine Untersuchungen an seiner Klinik durchzuführen, und die Durchsicht der Arbeit vielmals zu bedanken.

Mein besonderer Dank gilt aber auch Herrn Oberarzt Dr. Theo Dissmann, der mir bei allen meinen Problemen stets hilfreich zur Seite stand, um den Fortgang der Arbeit unermüdlich bemüht war und dadurch das Gelingen der Arbeit wesent-

Lebenslauf

Am 5. Oktober 1940 wurde ich, Klaus-Dieter Neuber, als erstes Kind der Eheleute Dr. Paul Neuber und Frau Ilse, geborene Hellwig, in Glatz/Schlesien geboren. Meine Kindheit verbrachte ich in Landsberg/Warthe und nach der Flucht 1945 in Jöllenbeck bei Bielefeld. Dort besuchte ich die Volksschule von 1947 bis 1951. Nach meiner Übersiedlung nach Bischofshagen Kreis Herford, wo mein Vater eine Arztpraxis eröffnet hatte, besuchte ich das Ravensberger Gymnasium in Herford und legte dort 1961 die Reifeprüfung ab. Mein Medizinstudium begann ich an der Wilhelm - Universität in Münster, wo ich nach 2 Semestern 1962 das Vorphysikum bestand. Zur Fortsetzung meines Studiums wechselte ich zur Freien Universität Berlin und legte dort nach 3 Semestern 1963 das Physikum und nach weiteren 6 Semestern 1967 das Staatsexamen ab. Meine Medizinalassistentenzeit habe ich an der II. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Max Schwab begonnen, der mir Anfang 1965 das Thema für meine Dissertation stellte.

Klaus-Dieter Neuber

